PATOLOGÍA MOLECULAR

CURSO 2025-2026

Dr. Ioannis Deligiannis

TEMARIO RESUMIDO

TEMA 1. **BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD.** Conceptos generales. Genes y cromosomas. Flujo de la información genética. Mutaciones. Genes, ambiente y enfermedad. Categorías de enfermedad genética.

TEMA 2. **TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS.** Herramientas y metodología para la detección de mutaciones. Ejemplos de aplicación de técnicas de diagnóstico. Diagnóstico preimplantacional. Diagnóstico prenatal. Diagnóstico postnatal. Tratamiento del fenotipo clínico. Tratamiento dirigido al fenotipo metabólico/proteico. Terapia génica. Potencial terapéutico de las células madre.

TEMA 3. **ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS.** Características de las lipoproteínas plasmáticas. Metabolismo de las lipoproteínas. Alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas: dislipoproteinemias. Diagnóstico. Hipercolesterolemia y arteriosclerosis. Tratamiento de las dislipoproteinemias. Factores dietéticos en la regulación de los niveles de colesterol y triglicéridos.

TEMA 4. **ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS.** Alteraciones del catabolismo de aminoácidos. Hiperfenilalaninemias y fenilcetonuria. Hiperhomocisteinemias y homocistinurias. Alcaptonuria. Alteraciones del ciclo de la urea. Tratamientos nutricionales.

TEMA 5. **ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS BASES PÚRICAS.** Destinos metabólicos y visión global de la síntesis de nucleótidos. Síntesis "de novo" y vías de recuperación. Degradación de nucleótidos. Alteraciones del metabolismo de nucleótidos pirimidínicos: aciduria orótica hereditaria. Alteraciones del metabolismo de nucleótidos purínicos: inmunodeficiencias. Alteraciones de las vías de recuperación: síndrome de Lesch-Nyhan. Hiperuricemia y gota.

TEMARIO RESUMIDO

TEMA 6. **ALTERACIONES MOLECULARES DEL METABOLISMO DEL GRUPO HEMO.** Biosíntesis del hemo. Porfirias: porfiria eritropoyética congénita y porfiria intermitente aguda. Degradación del hemo. Hiperbilirrubinemias e Ictericias. Ictericia hemolítica, hepatocelular y obstructiva posthepática. Aspectos bioquímicos y clínicos.

TEMA 7. **PATOLOGÍA MOLECULAR DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO.** Importancia del hierro en humanos. Metabolismo y regulación. Patologías genéticas asociadas: Hemocromatosis. Patologías nutricionales: anemias.

TEMA 8. **PATOLOGÍA MOLECULAR EN EL TRANSPORTE DE MEMBRANAS: ESTUDIO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA.** Base molecular de la Fibrosis quística: modelo de patología asociada al transporte de membranas. Clasificación de mutaciones. Fenotipos clínicos. Interés nutricional de los fenotipos con insuficiencia pancreática. Diagnóstico y Tratamiento.

TEMA 9. **BASES MOLECULARES DE LA CELIAQUÍA.** Definición. Manifestaciones clínicas. Etiopatogenia. Diagnóstico. Tratamiento.

TEMA 10. **BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD ALCOHÓLICA.** Metabolismo del etanol. Toxicidad del etanol. Marcadores bioquímicos y patologías asociadas.

TEMA 11. **REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA POR NUTRIENTES.** Introducción. Conceptos de nutrigenómica, nutrigenética y nutriepigenética. Regulación de la expresión génica por hidratos de carbono. Regulación de la expresión génica por lípidos. Regulación de la expresión génica por aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Regulación de la expresión génica por vitaminas y minerales. Regulación de la expresión génica por otros componentes alimentarios. Influencias nutricionales sobre el patrón epigenético, la expresión génica y el fenotipo.

TEMARIO RESUMIDO

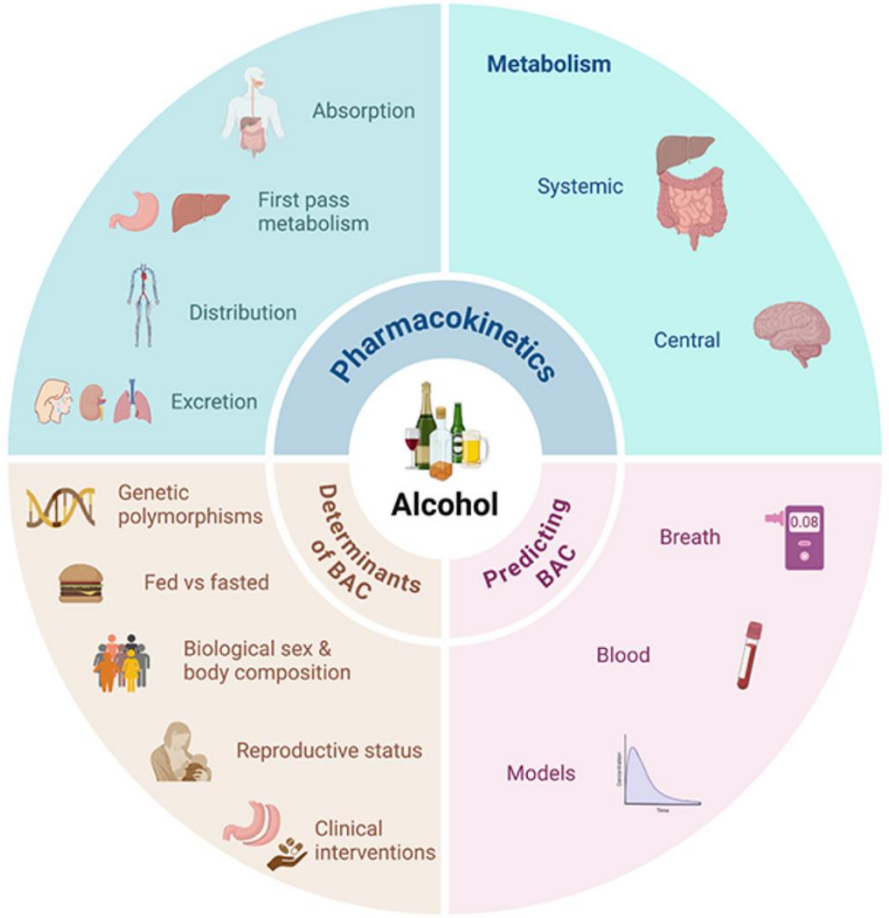
TEMA 12. **ALTERACIONES DEL METABOLISMO GLUCÍDICO.** Alteraciones del metabolismo de la fructosa. Alteraciones del metabolismo de la Galactosa. Intolerancia a la Lactosa. Deficiencia en Glucosa-6-Fosfato deshidrogenasa. Alteraciones del metabolismo del Glucógeno.

TEMA 13. **DIABETES MELLITUS.** Definición de Diabetes Mellitus, signos y síntomas. Clasificación de la DM. Daño micro- y macrovascular de la DM. DM tipo 1. DM tipo 2. DM gestacional. Otras causas de DM.

TEMA 14. **HIPOGLUCEMIA. SINDROME METABÓLICO.** Hipoglucemia. Definición. Respuestas reguladoras. Causas. Clasificación. Diagnóstico bioquímico. Definición, epidemiología y perfil bioquímico del síndrome metabólico. Criterios diagnósticos. Tratamiento.

TEMA 10. BASE MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD ALCOHÓLICA.

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.
2. Etapas en el metabolismo del alcohol.
3. Enfermedad hepática alcohólica y marcadores para su diagnóstico.



PHYSIOLOGICAL REVIEWS © 2025
american physiological society

TEMA 10. BASE MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD ALCOHÓLICA.

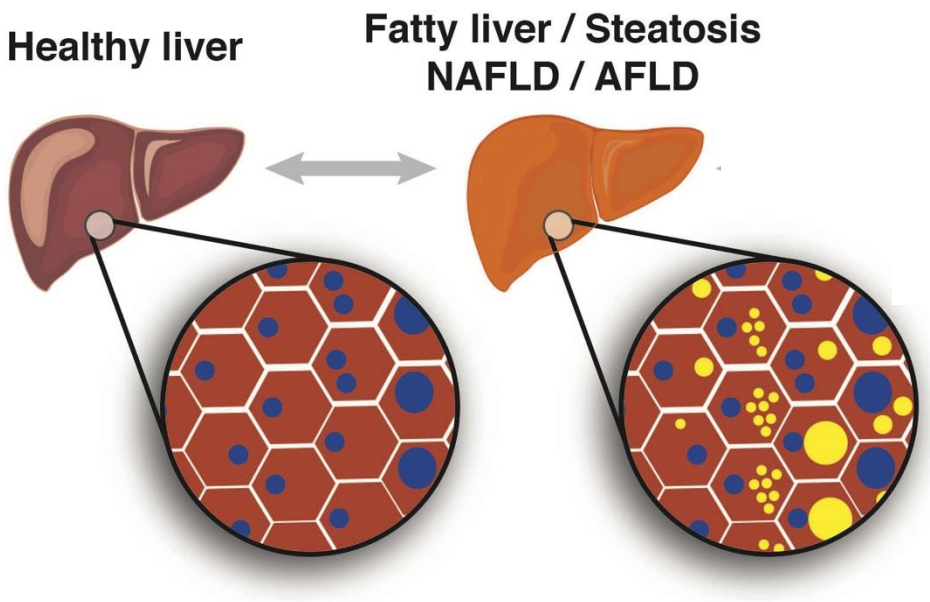
Por qué es importante el metabolismo del alcohol

1. El etanol es la droga psicoactiva más consumida.

2. El hígado es el órgano principal del metabolismo.

3. La exposición crónica al alcohol provoca:

Re-estructuración metabólica
Estrés oxidativo
Inflamación
Fibrosis
Cáncer



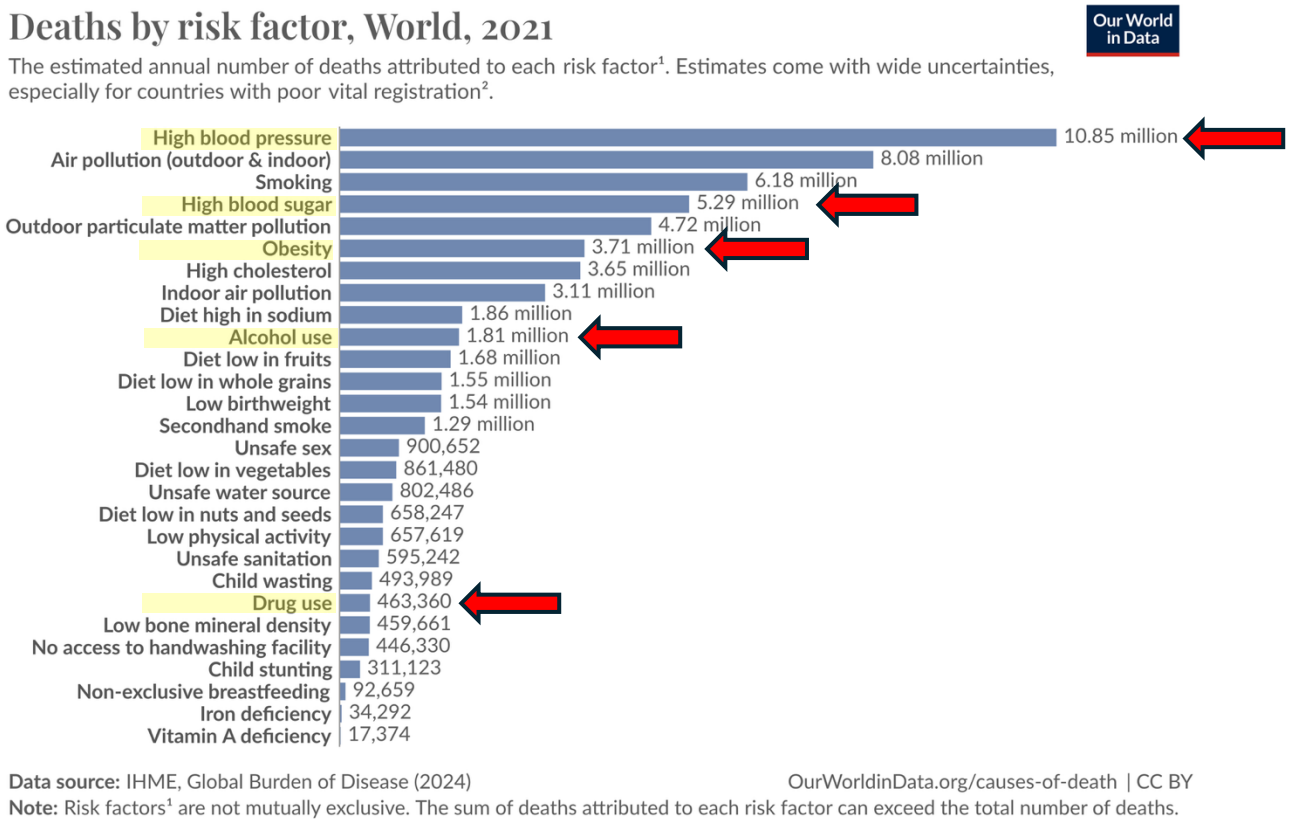
¿Incidencia del consumo de alcohol?

¿Enfermedad hepática alcohólica?

¿Marcadores bioquímicos?

¿Incidencia del consumo de alcohol?

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.



El alcohol, la droga psicoactiva más consumida en todo el mundo, es uno de los principales factores que contribuyen a la muerte prematura, debido a los patrones de consumo excesivo y nocivo.

Carga global

2+ millones de muertes al año 2025 en todo el mundo

Principal factor contribuyente a:

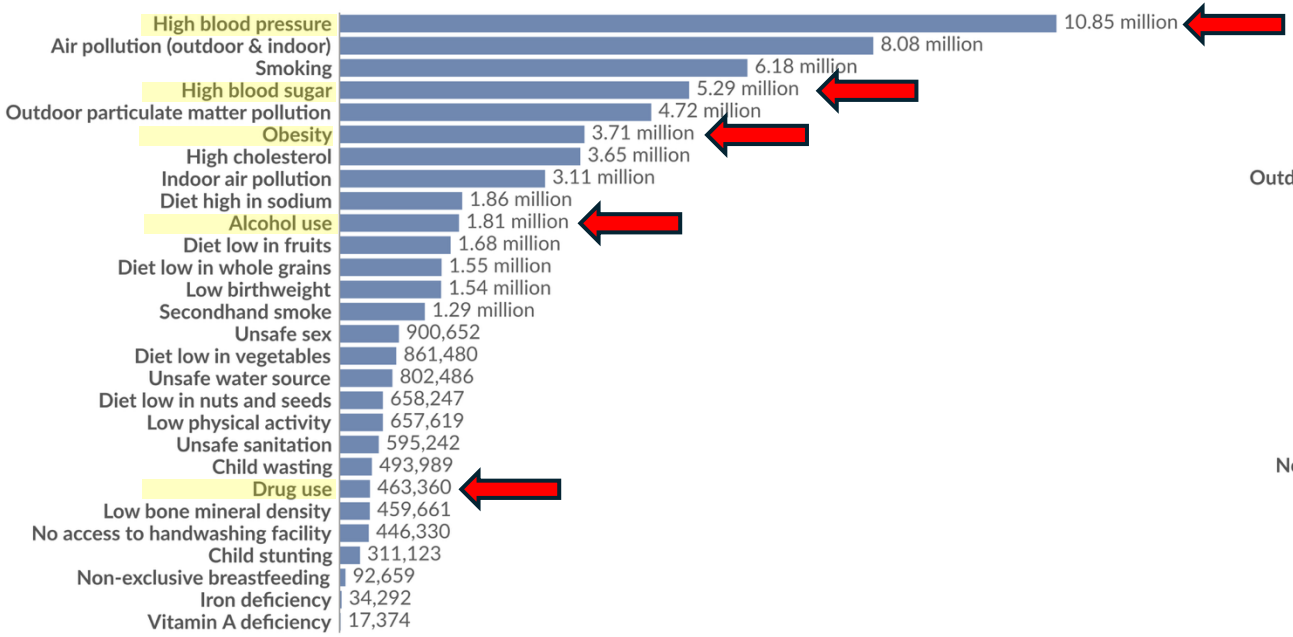
Enfermedades hepáticas
Cánceres
Enfermedades cardiovasculares

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

Deaths by risk factor, World, 2021

Our World in Data

The estimated annual number of deaths attributed to each risk factor[1]. Estimates come with wide uncertainties, especially for countries with poor vital registration[2].



Data source: IHME, Global Burden of Disease (2024) OurWorldinData.org/causes-of-death | CC BY

Note: Risk factors[1] are not mutually exclusive. The sum of deaths attributed to each risk factor can exceed the total number of deaths.

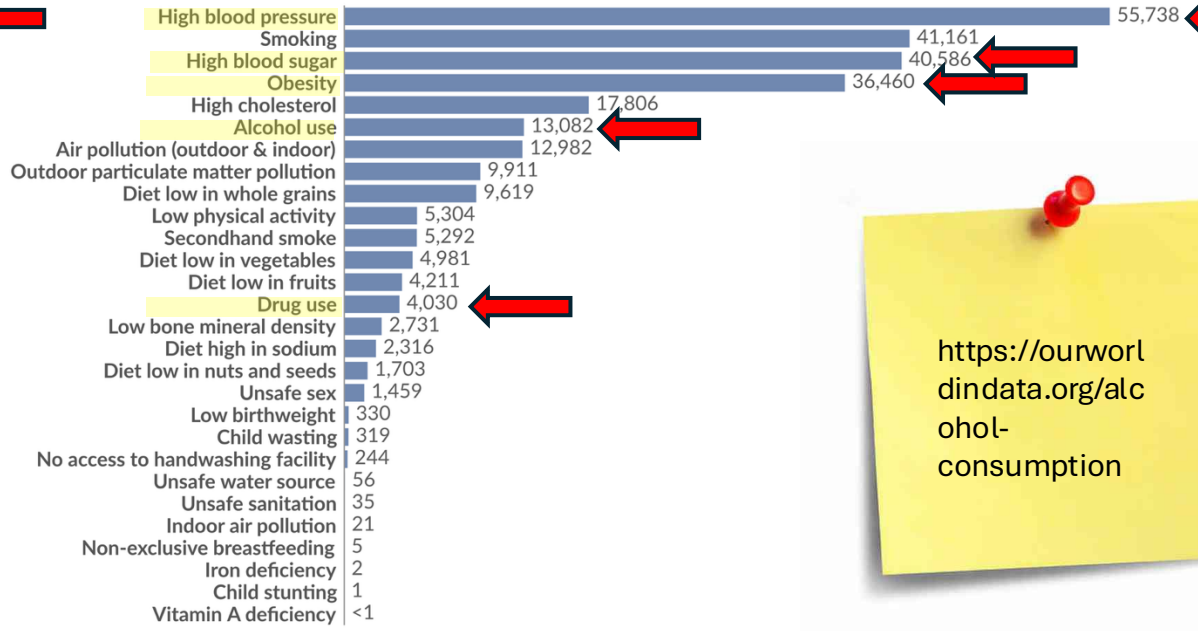
1. Risk factor: A risk factor is a condition or behavior that increases the likelihood of developing a given disease or injury, or an outcome such as death. The impact of a risk factor is estimated in different ways. For example, a common approach is to estimate the number of deaths that would occur if the risk factor was absent. Risk factors are not mutually exclusive: people can be exposed to multiple risk factors, which contribute to their disease or death. Because of this, the number of deaths caused by each risk factor is typically estimated separately. Read more: How do researchers estimate the death toll caused by each risk factor, whether it's smoking, obesity or air pollution? Read more: Why isn't it possible to sum up the death toll from different risk factors?

2. Civil Registration and Vital Statistics system: A Civil Registration and Vital Statistics system (CRVS) is an administrative system in a country that manages information on births, marriages, deaths and divorces. It generates and stores 'vital records' and legal documents such as birth certificates and death certificates. You can read more about how deaths are registered around the world in our article: How are causes of death registered around the world?

Deaths by risk factor, Spain, 2021

Our World in Data

The estimated annual number of deaths attributed to each risk factor[1]. Estimates come with wide uncertainties, especially for countries with poor vital registration[2].



https://ourworldindata.org/alcohol-consumption

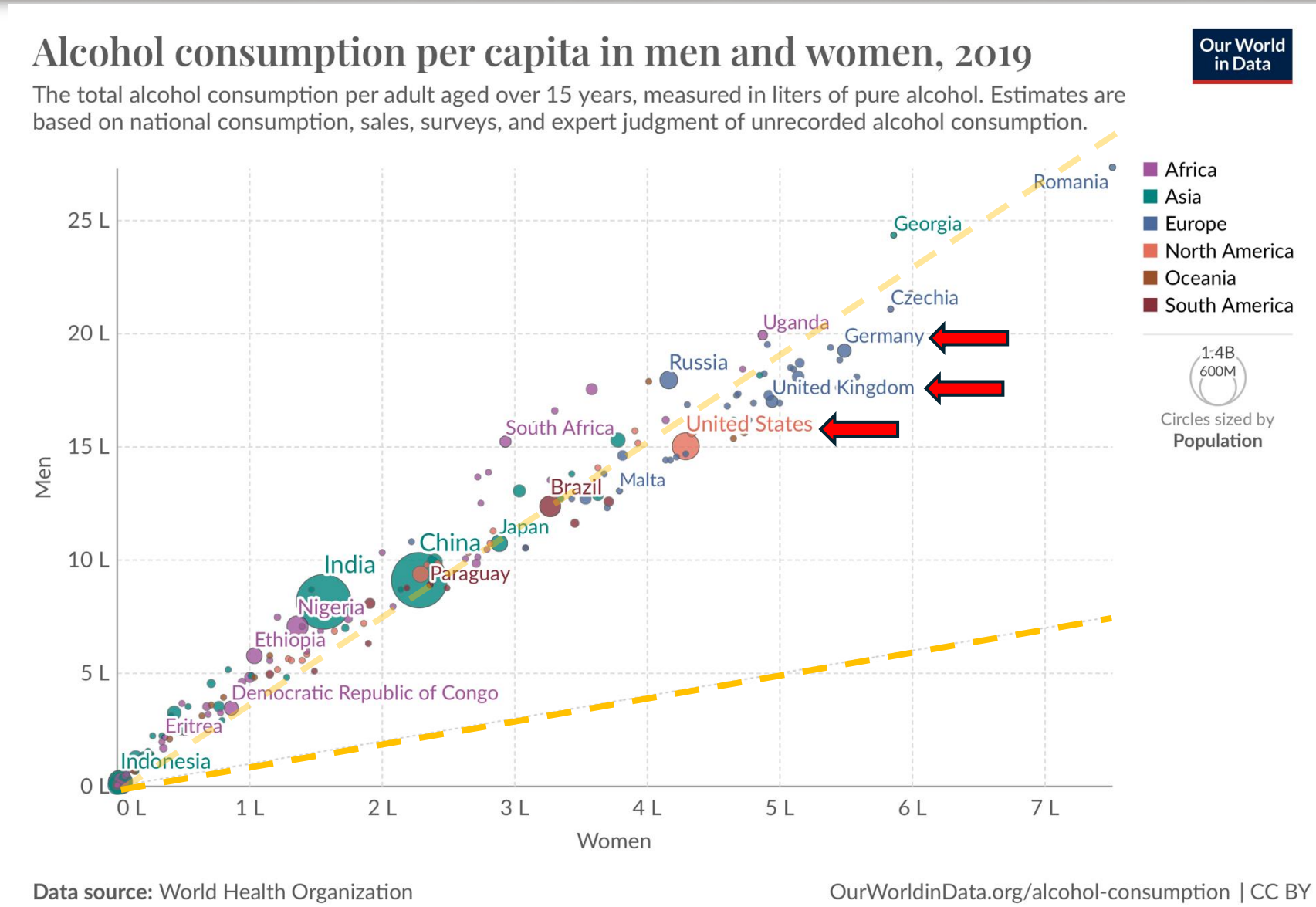
Data source: IHME, Global Burden of Disease (2024) OurWorldinData.org/causes-of-death | CC BY

Note: Risk factors[1] are not mutually exclusive. The sum of deaths attributed to each risk factor can exceed the total number of deaths.

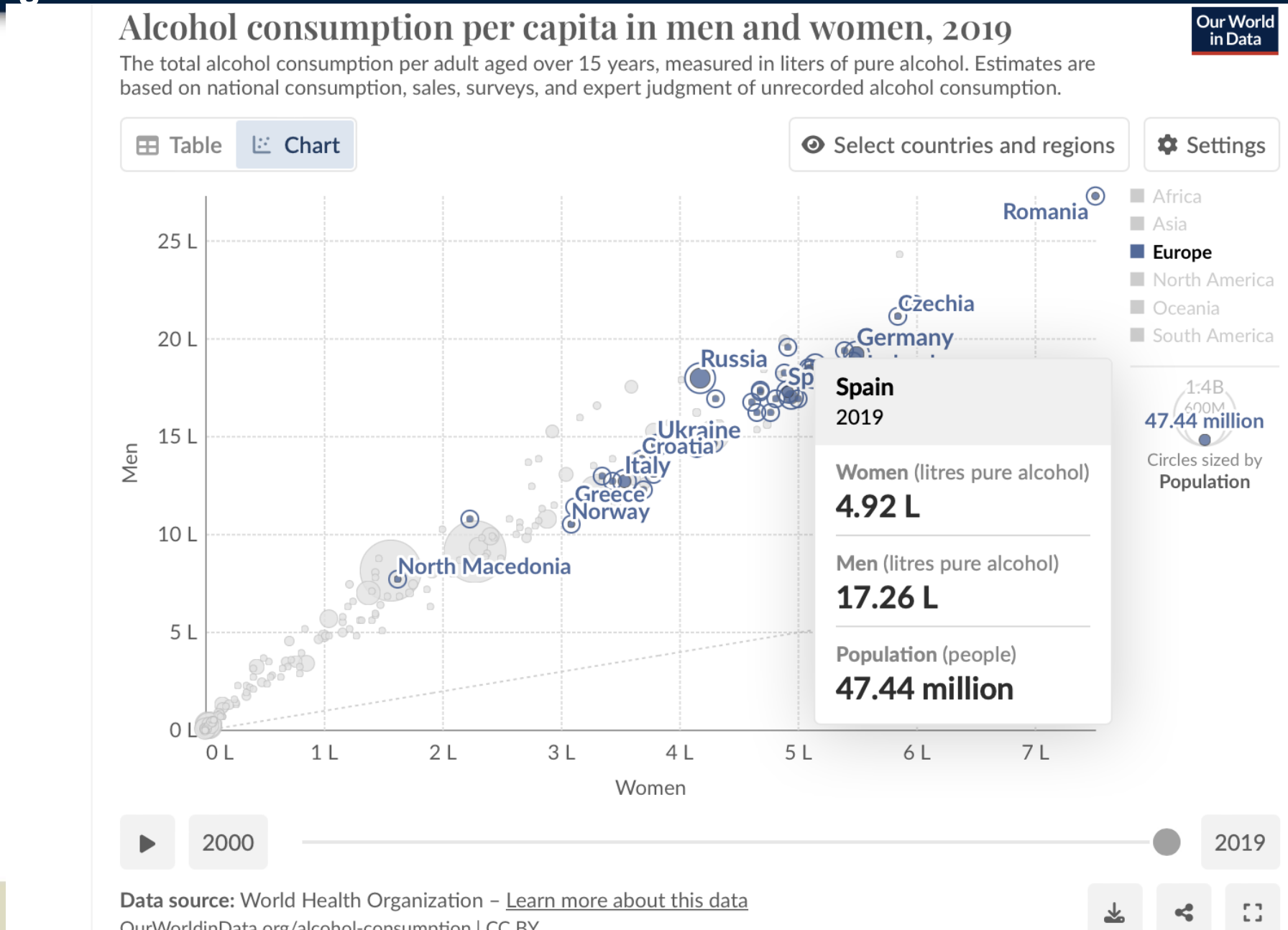
1. Risk factor: A risk factor is a condition or behavior that increases the likelihood of developing a given disease or injury, or an outcome such as death. The impact of a risk factor is estimated in different ways. For example, a common approach is to estimate the number of deaths that would occur if the risk factor was absent. Risk factors are not mutually exclusive: people can be exposed to multiple risk factors, which contribute to their disease or death. Because of this, the number of deaths caused by each risk factor is typically estimated separately. Read more: How do researchers estimate the death toll caused by each risk factor, whether it's smoking, obesity or air pollution? Read more: Why isn't it possible to sum up the death toll from different risk factors?

2. Civil Registration and Vital Statistics system: A Civil Registration and Vital Statistics system (CRVS) is an administrative system in a country that manages information on births, marriages, deaths and divorces. It generates and stores 'vital records' and legal documents such as birth certificates and death certificates. You can read more about how deaths are registered around the world in our article: How are causes of death registered around the world?

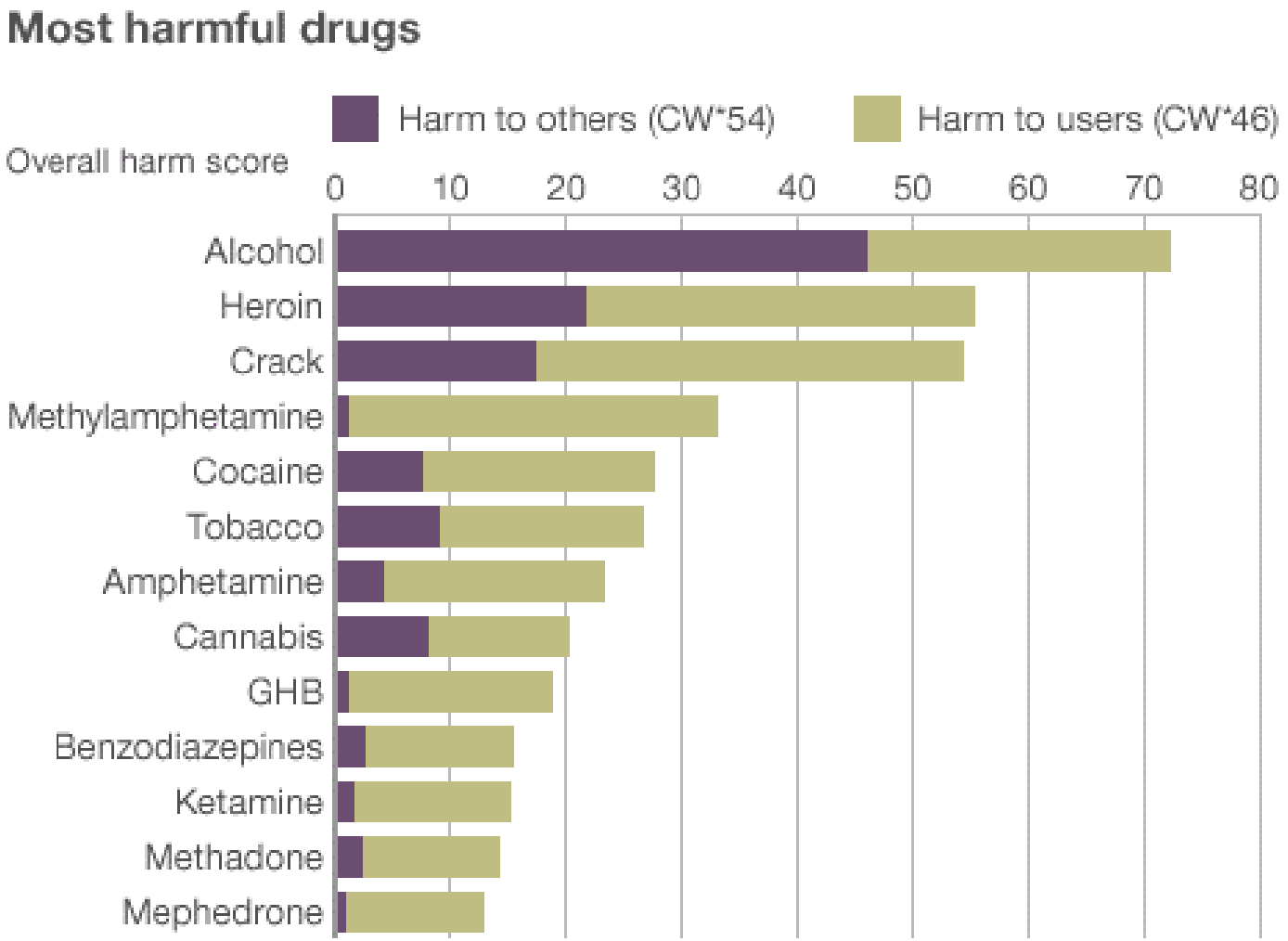
1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.



1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.



1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.



Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. Nutt et al 2010, The Lancet.

Para la mayoría de la gente, beber alcohol forma parte de los acontecimientos sociales; en la sociedad occidental, el alcohol forma parte de la mayoría de las celebraciones y conmiseraciones humanas.

Esto refleja los efectos reductores de la ansiedad del alcohol que se producen con la primera o las dos primeras copas (de una a dos unidades) y que están mediados por un aumento de la función GABA (el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central).

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

Prácticas y creencias relacionadas con el alcohol en los seres humanos

-Las pruebas arqueológicas han revelado que el pueblo Natufiense, un antiguo grupo de cazadores-recolectores de Israel (alrededor del 13 000 a. C.), elaboraba cerveza

-La aldea neolítica de Jiahu, en China (alrededor del 7000 a. C.), elaboraba bebidas fermentadas a partir de arroz, miel y diversas frutas.

-Los antiguos Egipcios consideraban la cerveza un elemento básico de la vida cotidiana y un elemento vital en las ceremonias religiosas

-Las órdenes monásticas medievales europeas se convirtieron en expertos vinicultores

Ancient artwork, such as this relief in the Israel Beer Breweries museum in Ashkelon, Israel, offers clues to past beer production.

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

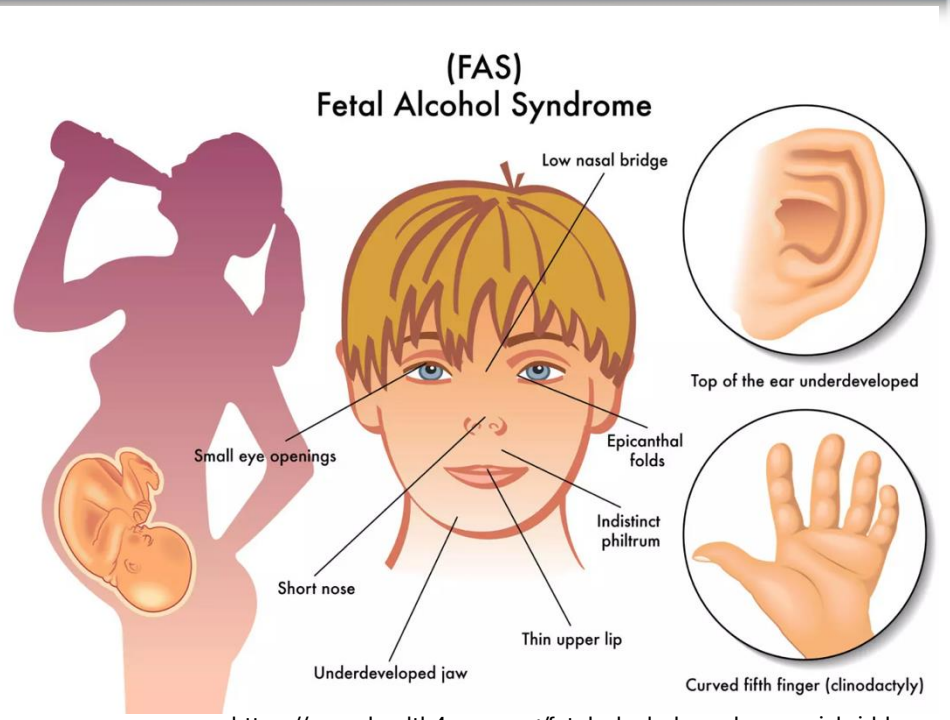
Prácticas y creencias relacionadas con el alcohol en los seres hu

En la actualidad, el alcohol se ha utilizado con <u>fines medicinales</u>:

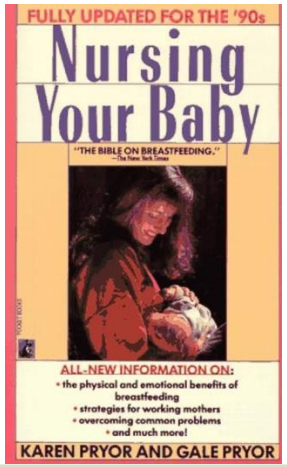
Como anestesia por inhalación y como sedante durante las cirugías.
Como medicamento para prevenir el parto prematuro.
Por sus beneficios digestivos y como tratamiento habitual para los resfriados
Por sus calorías en la nutrición parenteral.

Hasta la década de 1970 y el descubrimiento del **síndrome alcohólico fetal**
las creencias sobre el consumo de alcohol durante el embarazo iban desde
Suponer un riesgo mínimo o nulo hasta beneficiar a las madres.

«… el alcohol tiene virtudes especiales para la madre lactante…
¡esta es la única ocasión en la vida en la que las cualidades
terapéuticas del alcohol son una bendición!»
Pryor K. *Nursing Your Baby*. Joanna Cutler Books, 1963.



https://www.health4mom.org/fetal-alcohol-syndrome-wish-id-knowr



1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

EFECTOS POTENCIALES DEL CONSUMO DE ALCOHOL

Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly
M. Matschinsky Medical Hypotheses, Volume 140, July 2020

¿Es el consumo bajo-moderado beneficioso?

- Protector cardiovascular?
- Prevención de cálculos renales?
- Socializador?
- Equilibra los niveles de azúcar en sangre?
- etc

Moderate Drinking and Reduced Risk of Heart Disease

NIH Library of Medicine
PMID: 10890794
1999;23(1):15–24.

"Si estás en buena forma, beber con moderación te hace entre un 25% y un 40% menos propenso a sufrir un infarto de miocardio, un ictus o el endurecimiento de las arterias. Esto puede deberse en parte a que pequeñas cantidades de alcohol pueden aumentar los niveles de colesterol HDL (colesterol «bueno»). En cambio, el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiacas."

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

EFECTOS POTENCIALES DEL CONSUMO DE ALCOHOL

World Health Organization | Health topics | Our work | Newsroom | Data

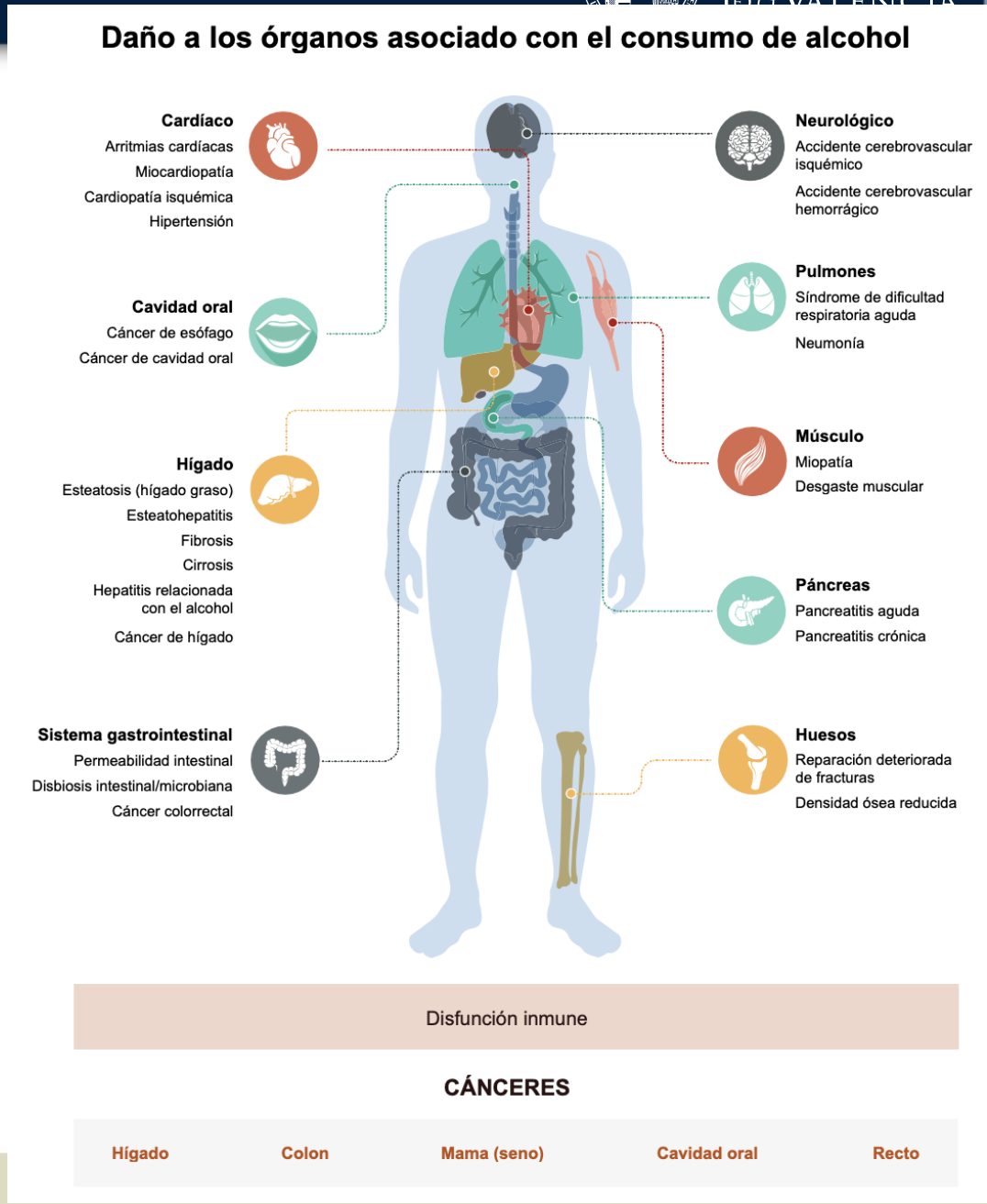
No level of alcohol consumption is safe for our health

4 January 2023 | News release | Reading time: 3 min (760 words)

The risks and harms associated with drinking alcohol have been systematically evaluated over the years and are well documented. The World Health Organization has now published a statement in The Lancet Public Health: when it comes to alcohol consumption, there is no safe amount that does not affect health.

It is the alcohol that causes harm, not the beverage

https://www.who.int/europe/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health



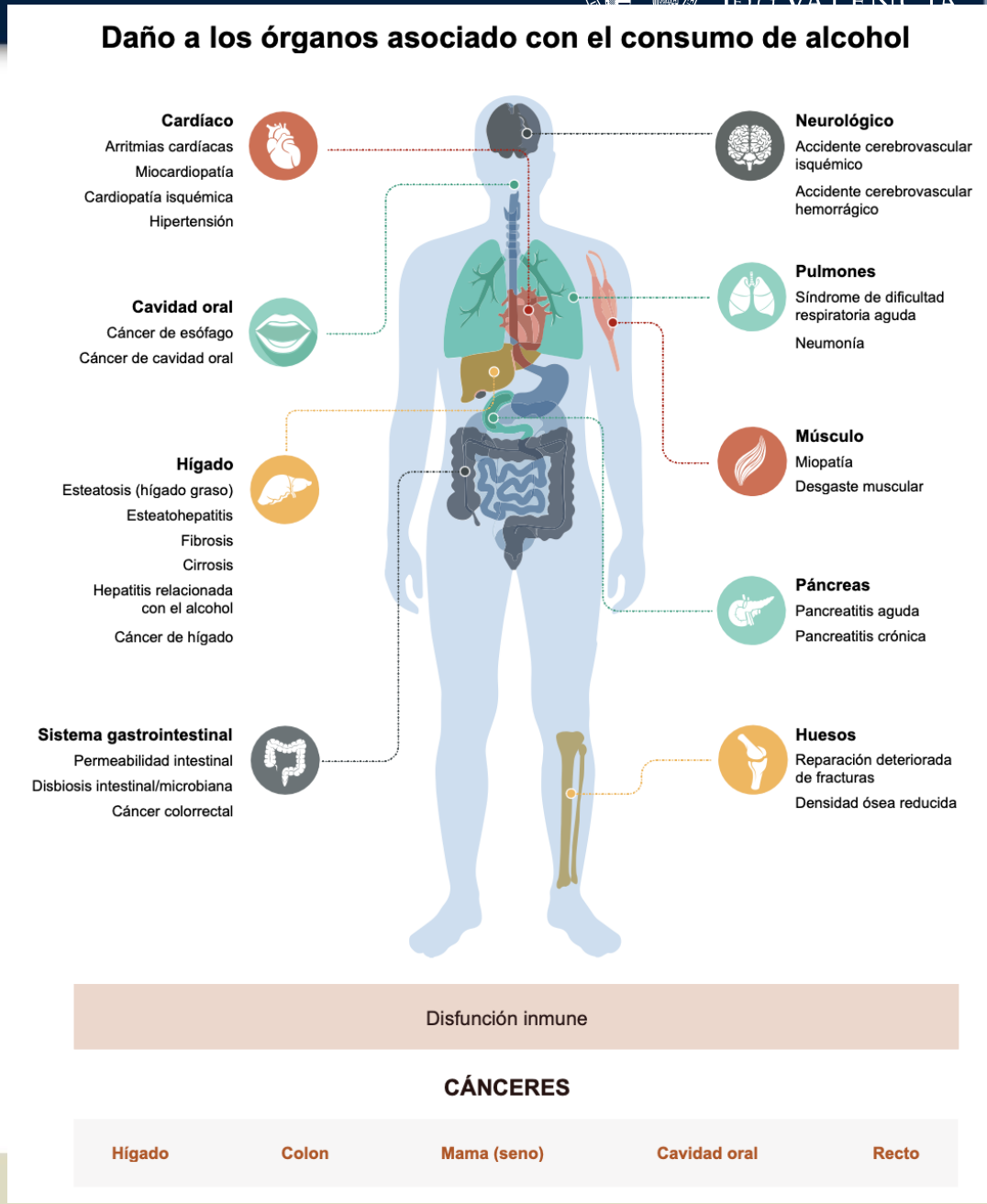
1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

EFECTOS POTENCIALES DEL CONSUMO DE ALCOHOL

Es el alcohol el que causa daño, no la bebida

El alcohol es una sustancia tóxica, psicoactiva y que produce dependencia, y hace décadas que el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer lo clasificó como **carcinógeno del grupo 1**, el de mayor riesgo, en el que también se incluyen el amianto, la radiación y el tabaco. El alcohol provoca al menos siete tipos de cáncer, incluidos los más comunes, como el cáncer de intestino y el cáncer de mama femenino. El etanol (alcohol) provoca cáncer a través de mecanismos biológicos, ya que el compuesto se descompone en el organismo, lo que significa que cualquier bebida que contenga alcohol, independientemente de su precio y calidad, supone un riesgo de desarrollar cáncer.

https://www.who.int/europe/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health



1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

EFECTOS POTENCIALES DEL CONSUMO DE ALCOHOL

An official website of the United States government Here's how you know

collegedrinking
CHANGING THE CULTURE

INFO PRINT

Statistics | NIAAA College Materials | Supporting Research | Special Features | CollegeAIM | College Administrators | Parents & Students

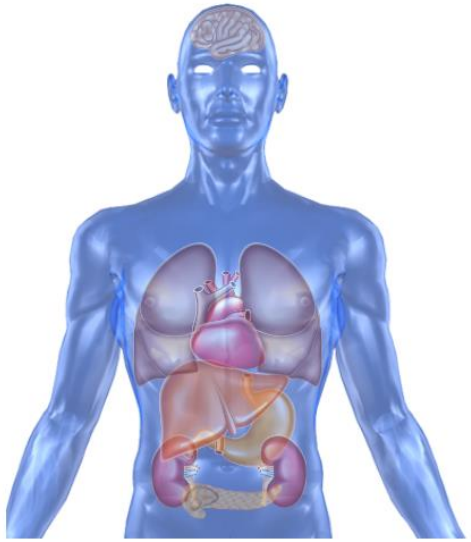
- Special Features
- College Alcohol Policies
- Interactive Body
- Calculators
- Alcohol Myths
- Getting Help

Alcohol and You: An Interactive Body

Nearly every organ system of our body is affected by alcohol. For individuals ages 18 and older, even a serving or two of alcohol per day can increase the risk of certain cancers, and drinking heavily over the years can cause irreversible damage to virtually every organ. Alcohol can also impact brain development. Fortunately, diseases caused by alcohol misuse can be prevented by reducing—or, even better—stopping drinking alcohol.

Click on one of the organs in the interactive body to find out more!

If you have trouble using the interactive feature below or Javascript is disabled, view this page for a list of alcohol's effects on the body.

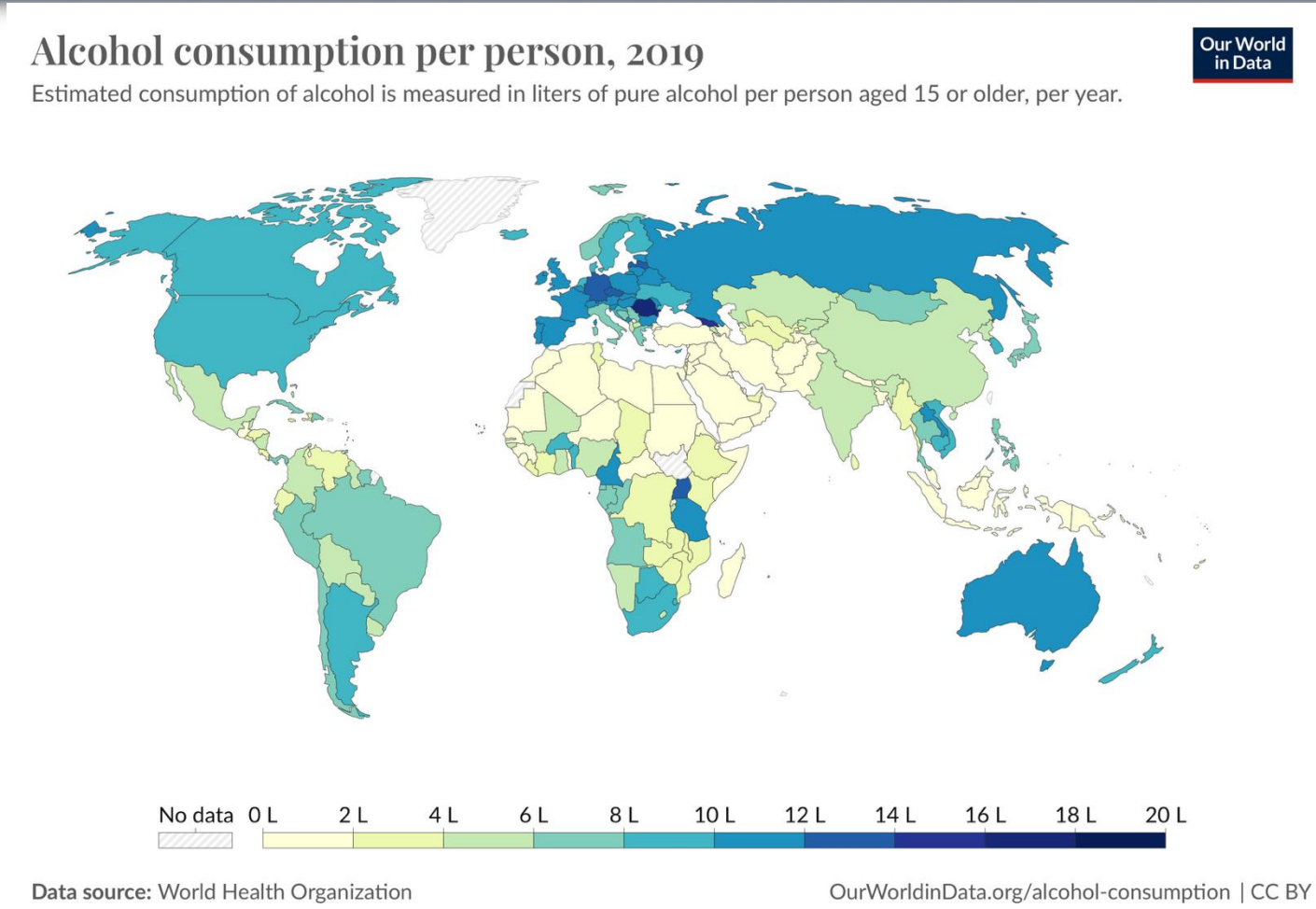


Alcohol and You: An Interactive Body

https://www.collegedrinkingprevention.gov/special-features/interactive-body

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

2019
WHO



- La hepatopatía alcohólica (ALD) es una de las enfermedades hepáticas más frecuentes en Europa y Estados Unidos.
- La enfermedad puede estar causada por el consumo crónico de alcohol por encima de una determinada cantidad diaria, que varía considerablemente de un individuo a otro.

https://ourworldindata.org/alcohol-consumption

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

- El consumo excesivo y crónico de alcohol, que se clasifica como el consumo de:

>40 g de alcohol puro al día (**equivalente a 375 ml de vino de 13 volúmenes o**
>1 litro de cerveza de 5 volúmenes
durante un periodo de tiempo prolongado (años) conlleva el mayor riesgo de padecer ALD.

¿Cómo calcular los gramos de alcohol en cada bebida?

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

- El consumo excesivo y crónico de alcohol, que se clasifica como el consumo de:

>40 g de alcohol puro al día (**equivalente a 375 ml de vino de 13 volúmenes o**
>1 litro de cerveza de 5 volúmenes
durante un periodo de tiempo prolongado (años) conlleva el mayor riesgo de padecer ALD.

¿Cómo calcular los gramos de alcohol en cada bebida?

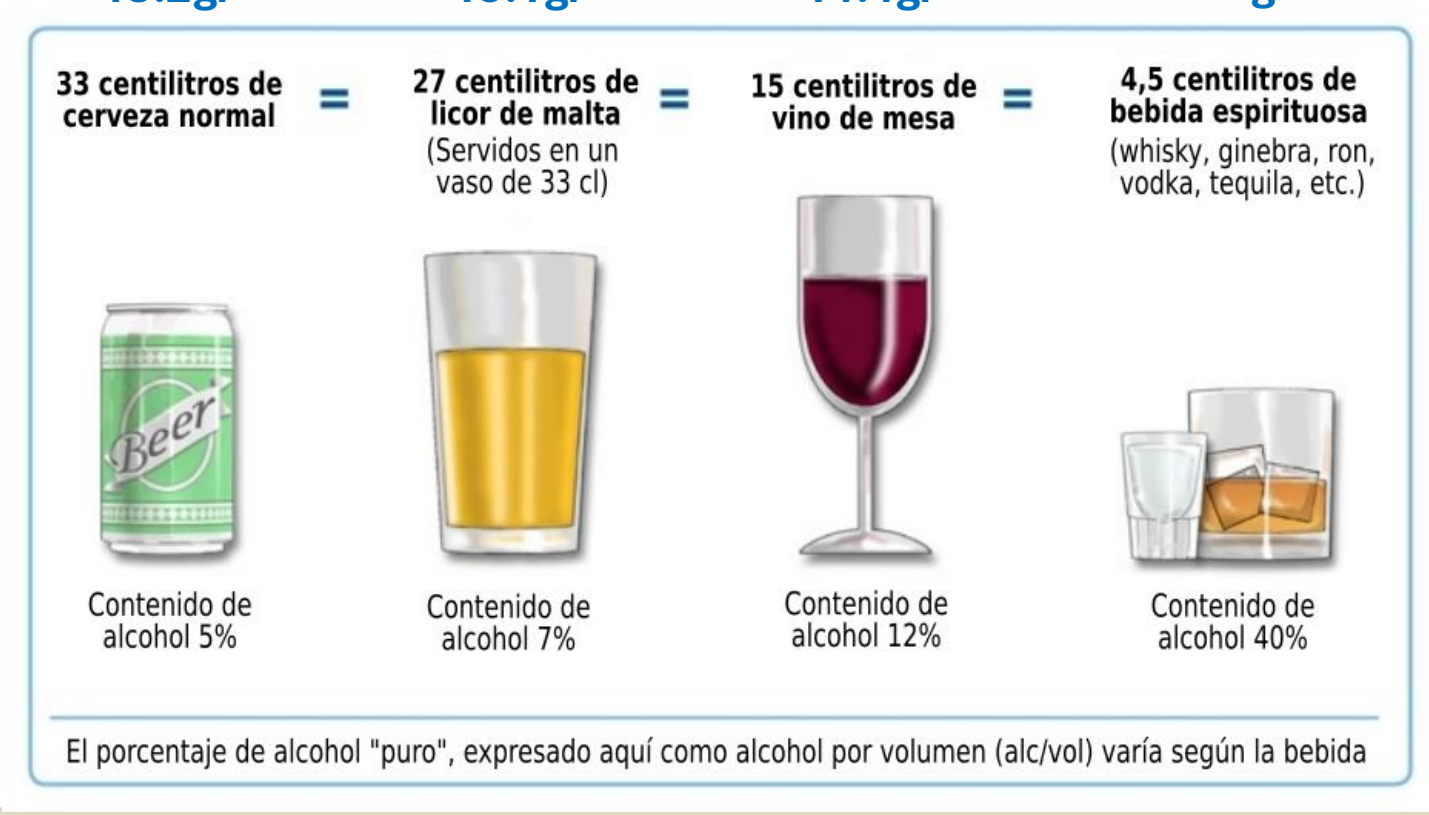
$$\text{Gramos de etanol} = \frac{\text{Graduación (\%/\%)} \times \text{Vol. ingerido (ml)} \times \text{Densidad del alcohol (0.789 g/mL at 20°C)}}{100}$$

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

- El consumo excesivo y crónico de alcohol, que se clasifica como el consumo de:

>40 g de alcohol puro al día (**equivalente a 375 ml de vino de 13 volúmenes o**
>1 litro de cerveza de 5 volúmenes
durante un periodo de tiempo prolongado (años) conlleva el mayor riesgo de padecer ALD.

Volúmenes:	**330mL**	**270mL**	**150mL**	**45mL**
Gramos	**13.2gr**	**15.1gr**	**14.4gr**	**14.4gr**



1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

- El consumo excesivo y crónico de alcohol, que se clasifica como el consumo de:

>40 g de alcohol puro al día (**equivalente a 375 ml de vino de 13 volúmenes o**
>1 litro de cerveza de 5 volúmenes
durante un periodo de tiempo prolongado (años) conlleva el mayor riesgo de padecer ALD.

- UBE (Una Bebida Estandard)

1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

gramos por litro (g/l)

TASA DE ALCOHOLEMIA DE BEBIDAS MÁS HABITUALES

TIPO DE BEBIDA	CANTIDAD	HOMBRE 70-90 Kg.	MUJER 50-70 Kg.
CERVEZA 330ml 5°	1 tercio	0,21-0,28	0,34-0,48
	2 tercios	0,43-0,55	0,68-0,95
	3 tercios	0,64-0,83	1,02-1,43
VINO/CAVA 100ml 12°	1 vaso	0,16-0,20	0,25-0,35
	2 vasos	0,31-0,40	0,50-0,69
	3 vasos	0,47-0,60	0,74-1,04
VERMÚ 70ml 17°	1 vaso	0,15-0,20	0,25-0,34
	2 vasos	0,31-0,40	0,49-0,69
	3 vasos	0,46-0,60	0,74-1,03
LICOR 45ml 23°	1 vaso	0,13-0,17	0,21-0,30
	2 vasos	0,27-0,35	0,43-0,60
	3 vasos	0,40-0,52	0,64-0,90
BRANDY 45ml 38°	1 vaso	0,22-0,29	0,35-0,49
	2 vasos	0,44-0,57	0,71-0,99
	3 vasos	0,67-0,86	1,06-1,48
COMBINADO 50ml 38°	1 vaso	0,25-0,32	0,39-0,55
	2 vasos	0,49-0,63	0,78-1,10
	3 vasos	0,74-0,95	1,18-1,65

Fuente: DGT (2021)

¿Cuál es el límite de alcoholemia permitido?

*El límite de alcoholemia permitido en sangre si conduces es 0 mg/l, **“Si bebes no conduzcas”**

Desde la Dirección General de Tráfico (DGT) se establece un resultado en en el control de 0,25 mg/l de alcohol en aire aspirado como la cantidad límite con la que se puede poner uno al volante en España, esta equivale a 0,5 gramos por litro de sangre.

https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/alcohol/documentosTecnicos/docs/Alcohol_cuanto_es_mucho.pdf

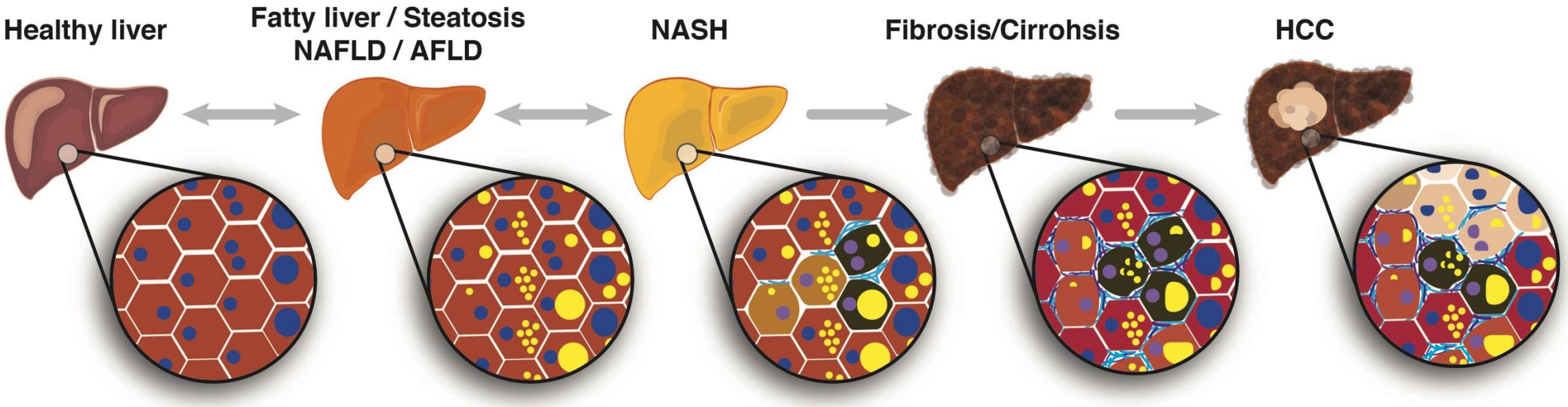
1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.

- El consumo excesivo y crónico de alcohol, que se clasifica como el consumo de:

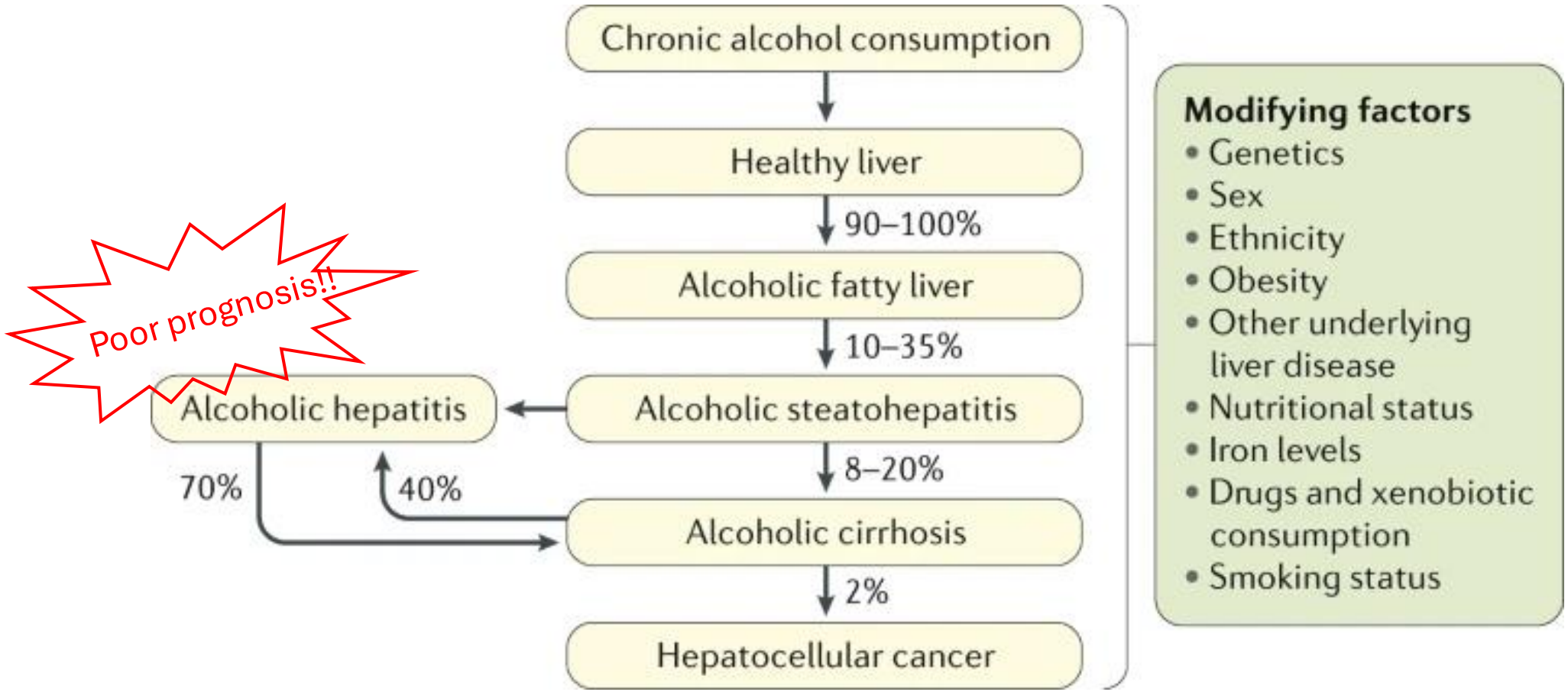
>40 g de alcohol puro al día (**equivalente a 375 ml de vino de 13 volúmenes o**
>1 litro de cerveza de 5 volúmenes
durante un periodo de tiempo prolongado (años) conlleva el mayor riesgo de padecer ALD.

- El consumo crónico de 12-24 g de alcohol al día conlleva un mayor riesgo de cirrosis en comparación con la abstinencia.

- No existen datos sobre los umbrales de consumo excesivo de alcohol que aumentan el riesgo de ALD, pero el



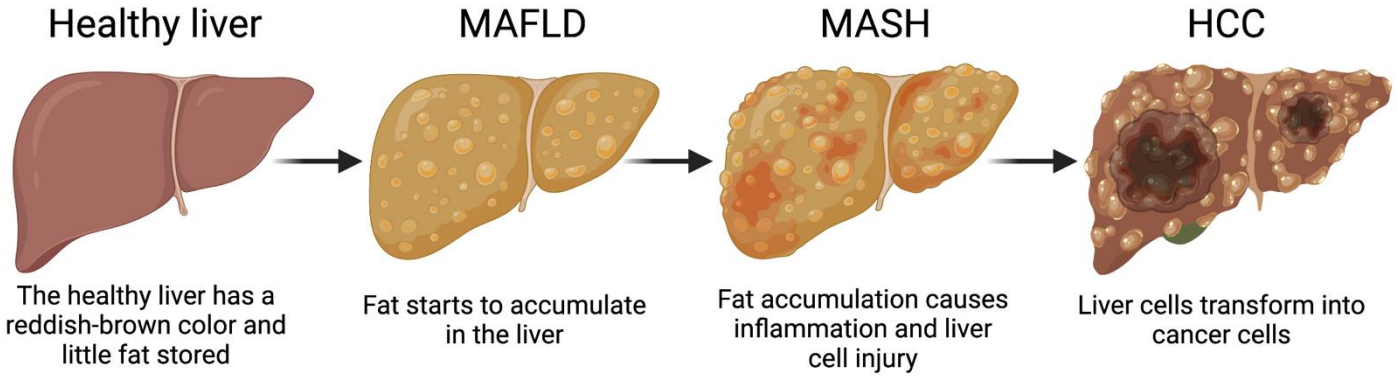
1. Patologías derivadas del consumo de alcohol.



Paradigma de los lípidos:

«Dado que los lípidos, como el colesterol y los triglicéridos, son insolubles en agua, deben transportarse asociados a proteínas (lipoproteínas) en la circulación. Las grandes cantidades de ácidos grasos procedentes de las comidas deben transportarse en forma de triglicéridos para evitar su toxicidad.»

Ejemplo: MAFLD y MASH



Metabolic associated fatty liver disease

Metabolic associated steatohepatitis

Hepatocellular carcinoma

Nomenclatura hasta Junio 2024:
NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease),
AFLD (Alchoholic Fatty Liver Disease)

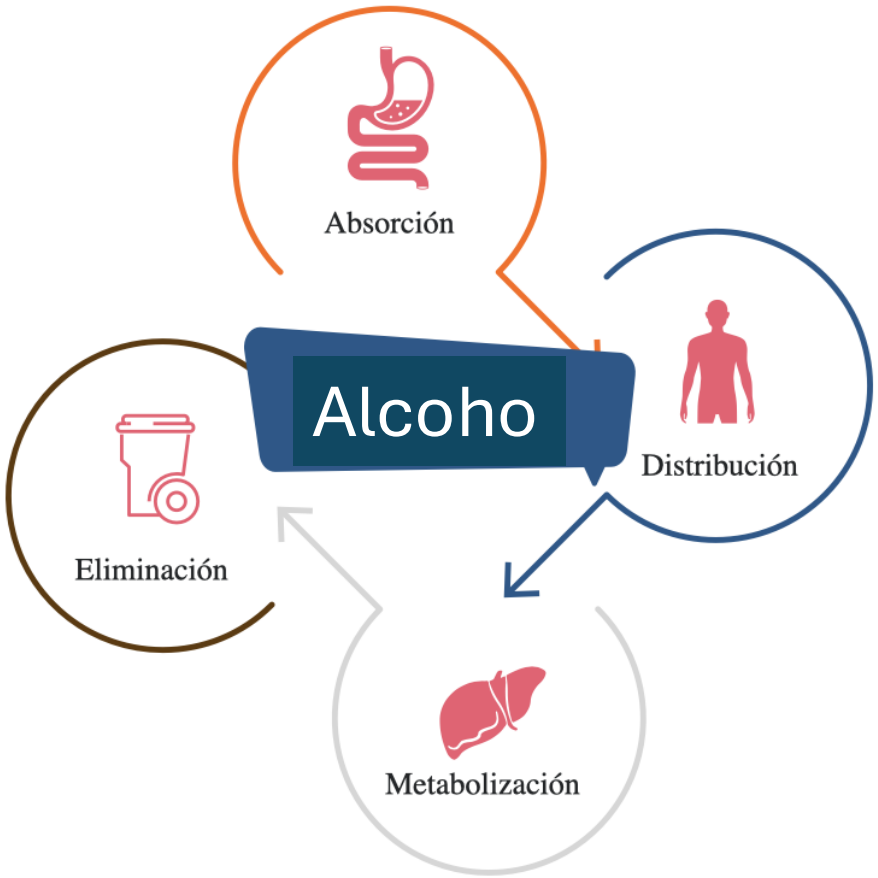
2. Etapas del metabolismo del alcohol.

ADME --->…

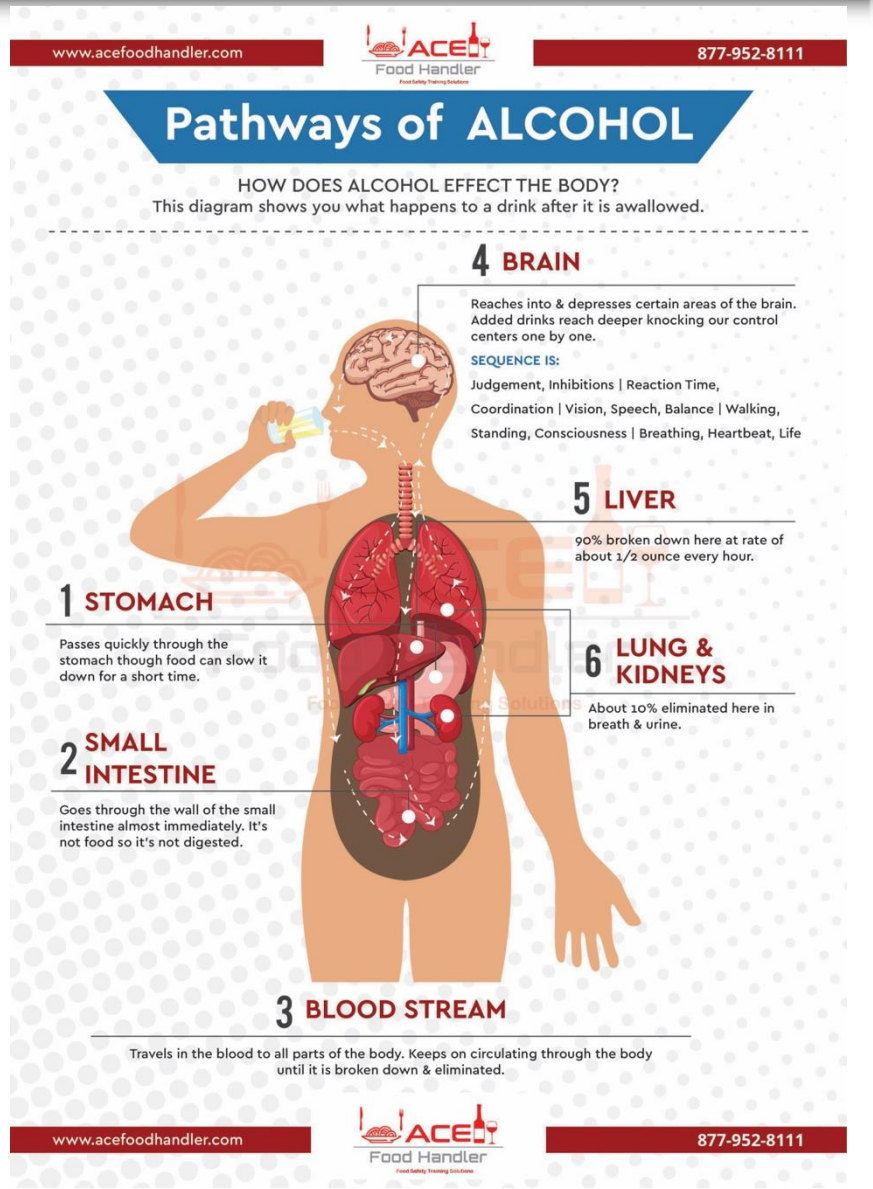
https://www.alcoholysociedad.org/alcohol/circuito.aspx

2. Etapas del metabolismo del alcohol.

ADME: Absorción, Distribución, Metabolización, Eliminación



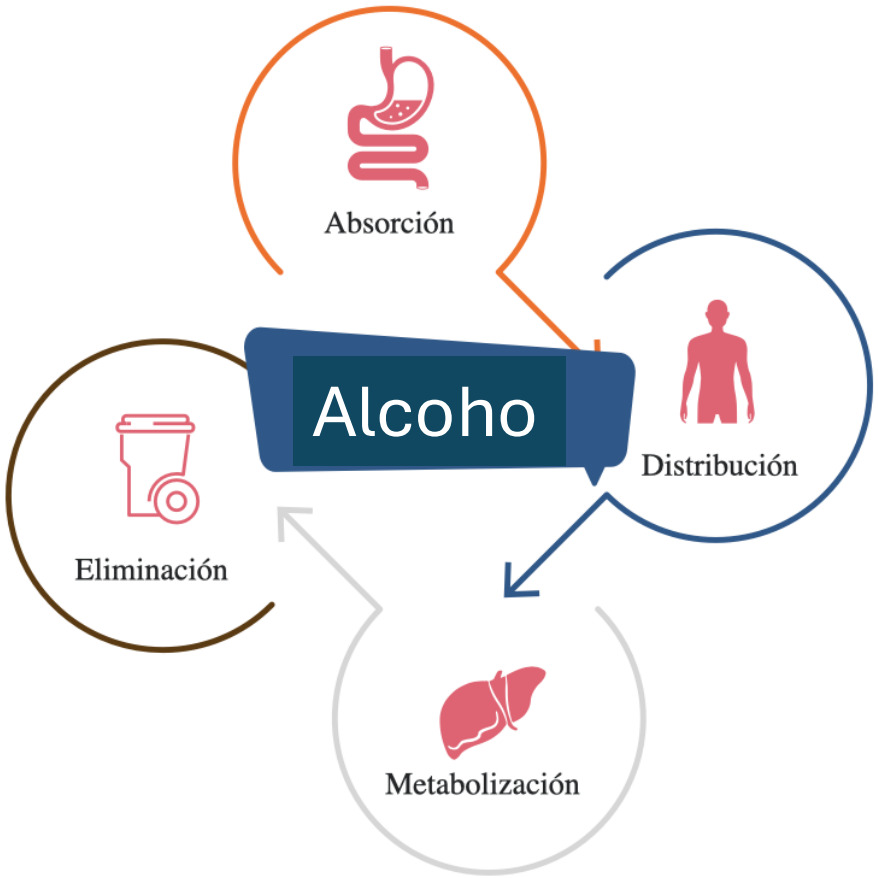
- El etanol es una pequeña molécula polar que se **absorbe** por **difusión pasiva** lentamente desde el estómago (~20 %) y más rápidamente desde el intestino delgado (~80 %).
- Se absorbe más rápidamente en ayunas que después de comer, lo que respalda el consejo habitual de **evitar beber con el estómago vacío**.
- 20% at MPP - Metabolismo de primer paso (FPM)



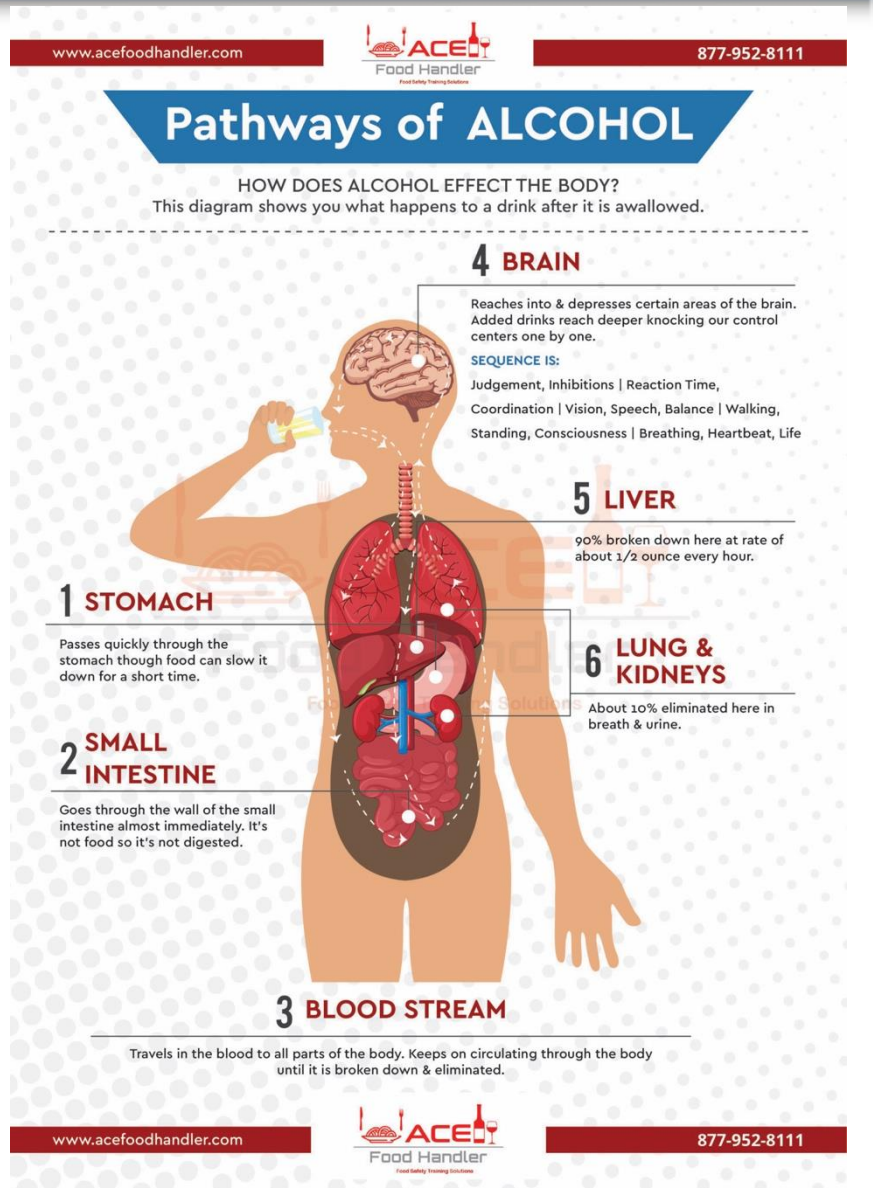
https://www.alcoholysociedad.org/alcohol/circuito.aspx

2. Etapas del metabolismo del alcohol.

ADME: Absorción, Distribución, Metabolización, Eliminación



- Los órganos con un rico suministro sanguíneo, como el cerebro, los pulmones y el hígado, reciben alcohol rápidamente.
- Atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), lo que provoca una depresión del sistema nervioso central.
- El alcohol potencia los efectos inhibidores del GABA.

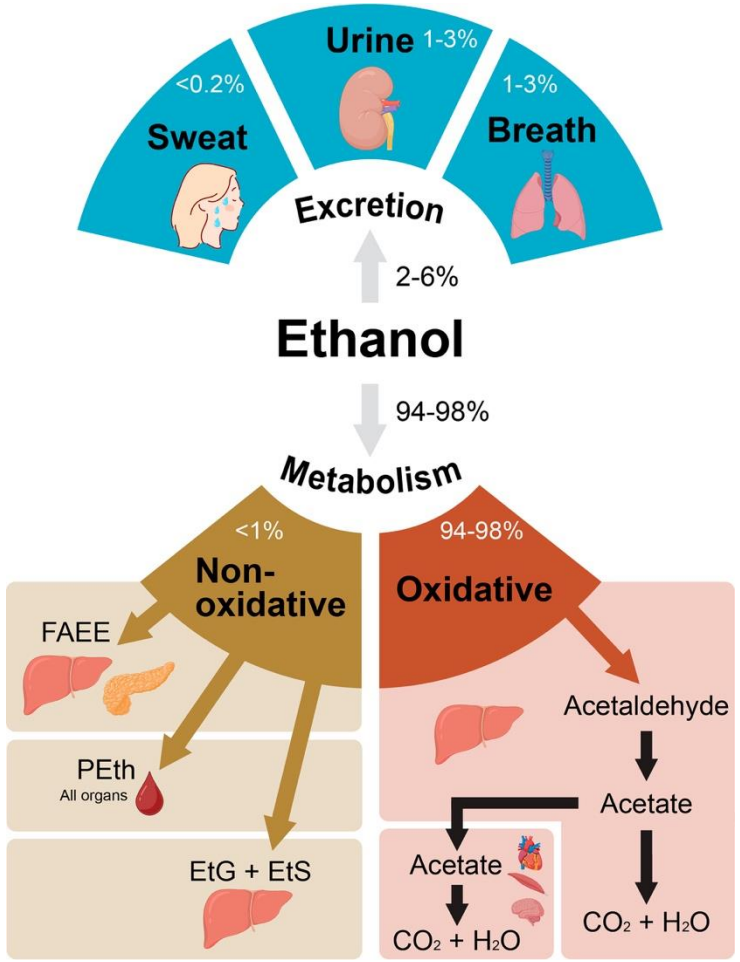


https://www.alcoholysociedad.org/alcohol/circuito.aspx

. 2006;29(4):245–254.

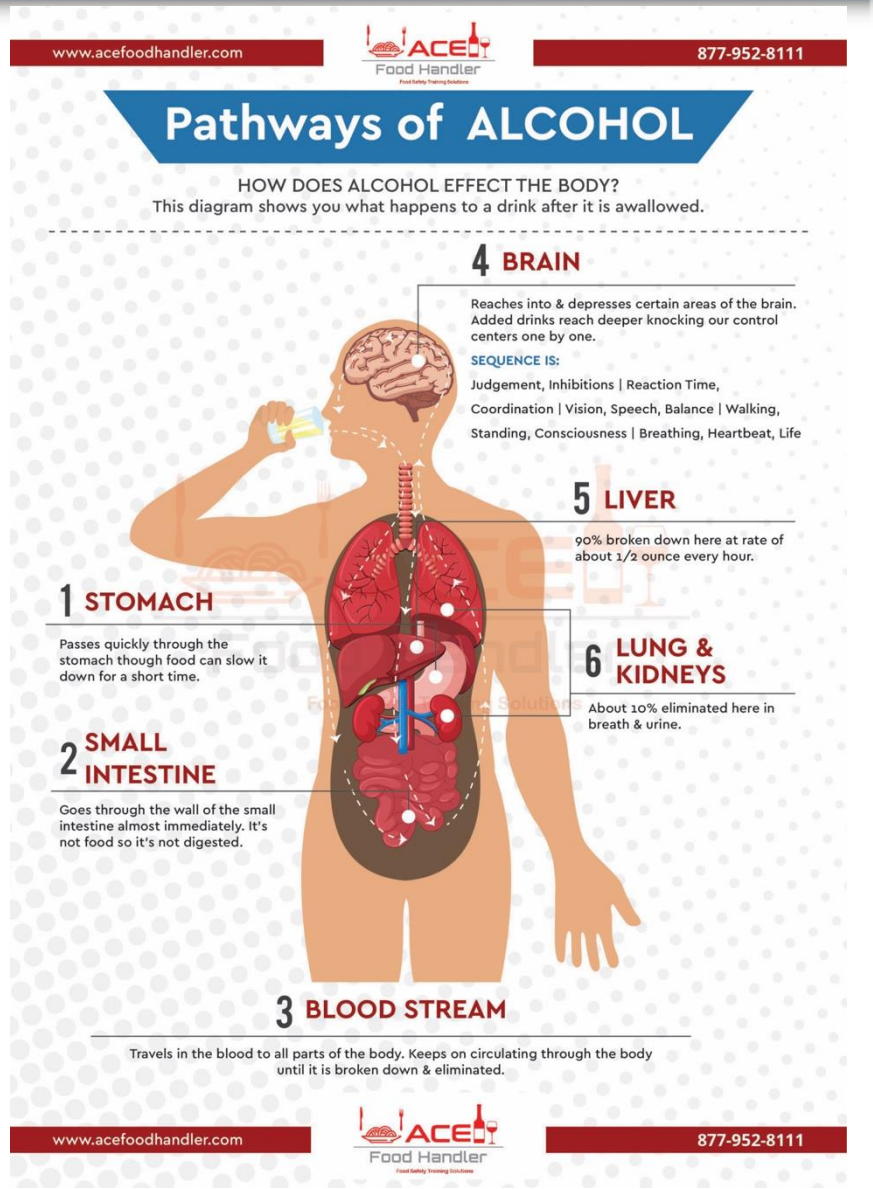
2. Etapas del metabolismo del alcohol.

ADME: Absorción, Distribución, Metabolización, Eliminación



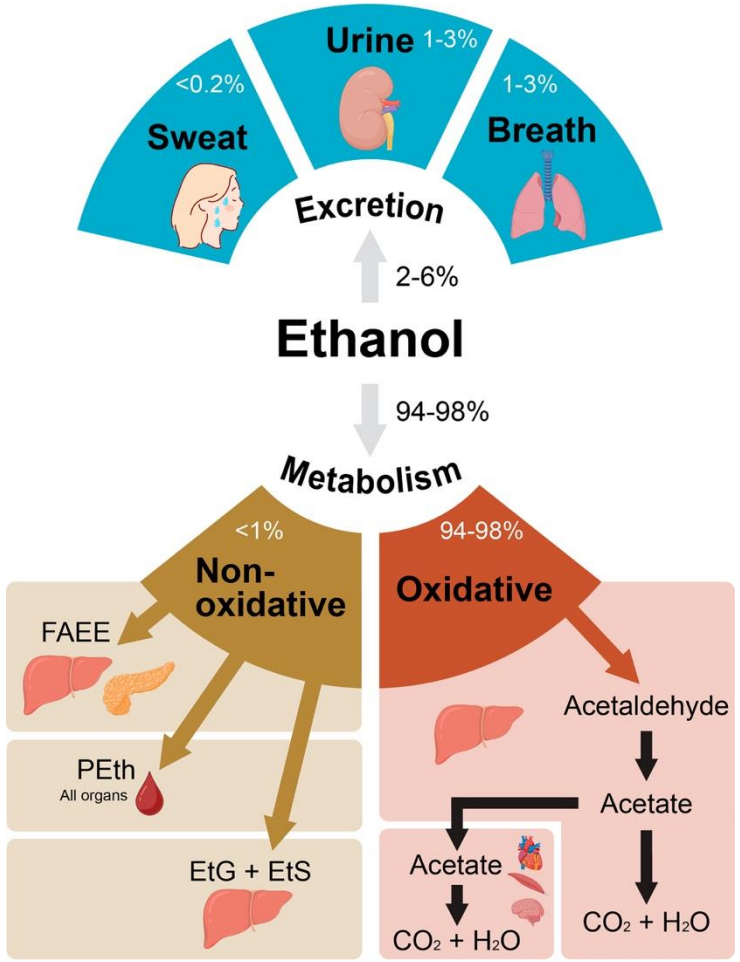
https://doi.org/10.1152/physrev.00053.2024

- El hígado es responsable de entre el 90 % y el 98 % de la metabolización del alcohol.
- Las vías principales implican enzimas como: 1. la aldehído deshidrogenasa (ALDH) y la alcohol deshidrogenasa (ADH), 2. el citocromo P450 (CYP2E1) y 3. la catalasa.
- Limitación de capacidad: cuando las enzimas hepáticas se saturan (BAC: 15-20 mg/dL), el organismo no puede aumentar el metabolismo para adaptarse



2. Etapas del metabolismo del alcohol.

ADME: Absorción, Distribución, Metabolización, Eliminación



https://doi.org/10.1152/physrev.00053.2024

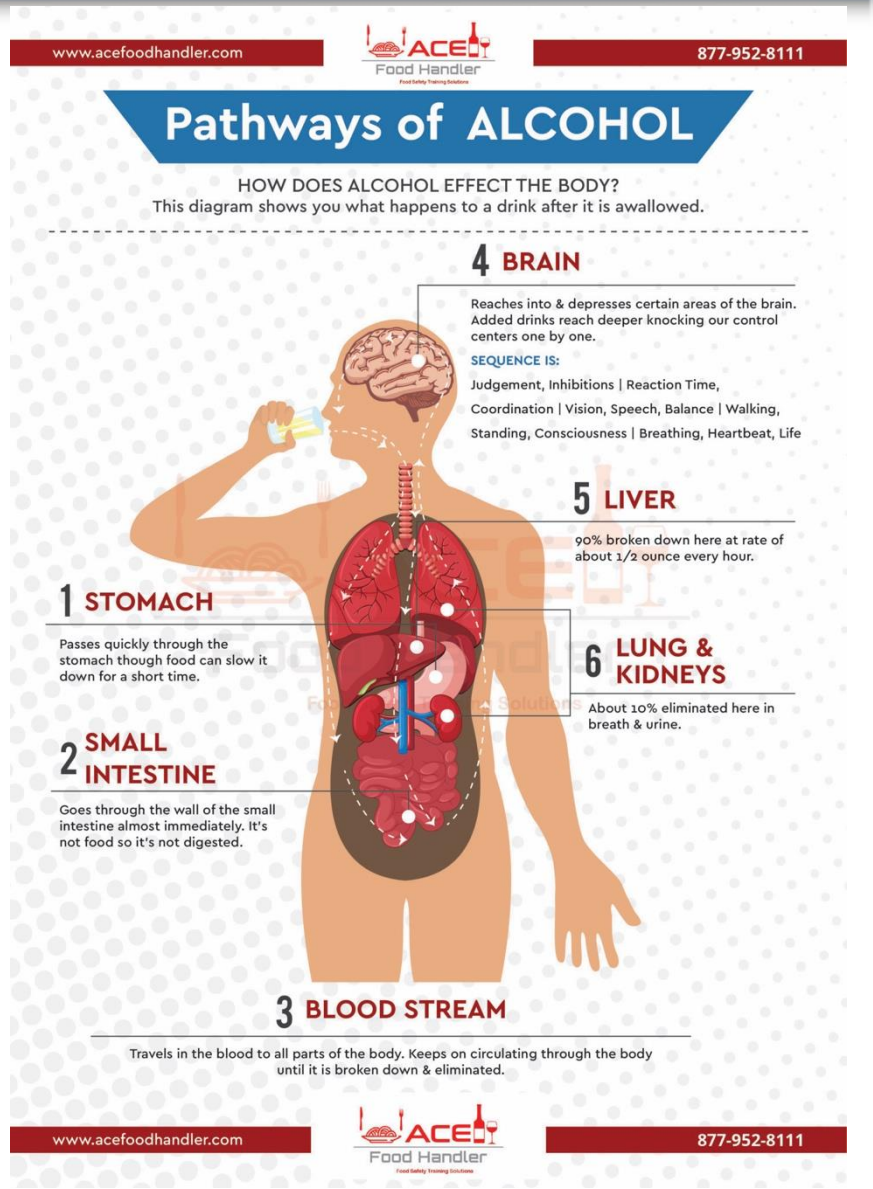
- Entre el 2 % y el 10 % del alcohol se elimina sin transformarse a través del sudor, el aliento y la orina
- El hígado metaboliza entre 7 y 10 gramos de alcohol por hora
- Factores que influyen en la eliminación:

Función hepática

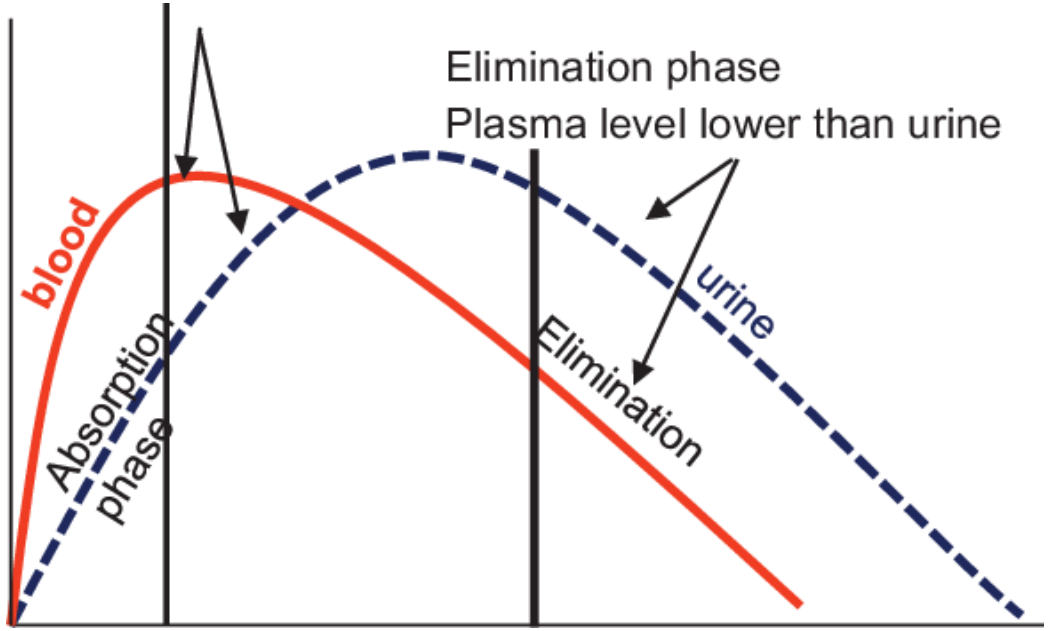
Ingesta de alimentos

Composición corporal

Sexo

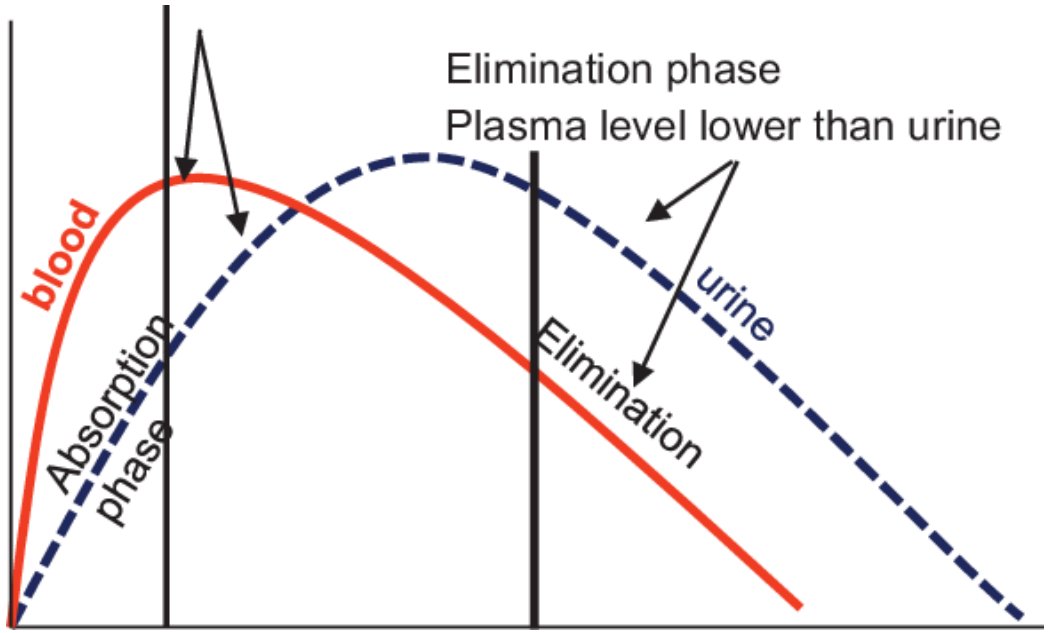


2. Etapas del metabolismo del alcohol.



Perfil de alcohol en sangre y orina. Las curvas de concentración de alcohol en sangre y en orina están desplazadas en el tiempo, ya que existe un desfase temporal en la producción y difusión del alcohol en la vejiga.

2. Etapas del metabolismo del alcohol.



Perfil de alcohol en sangre y orina. Las curvas de concentración de alcohol en sangre y en orina están desplazadas en el tiempo, ya que existe un desfase temporal en la producción y difusión del alcohol en la vejiga.

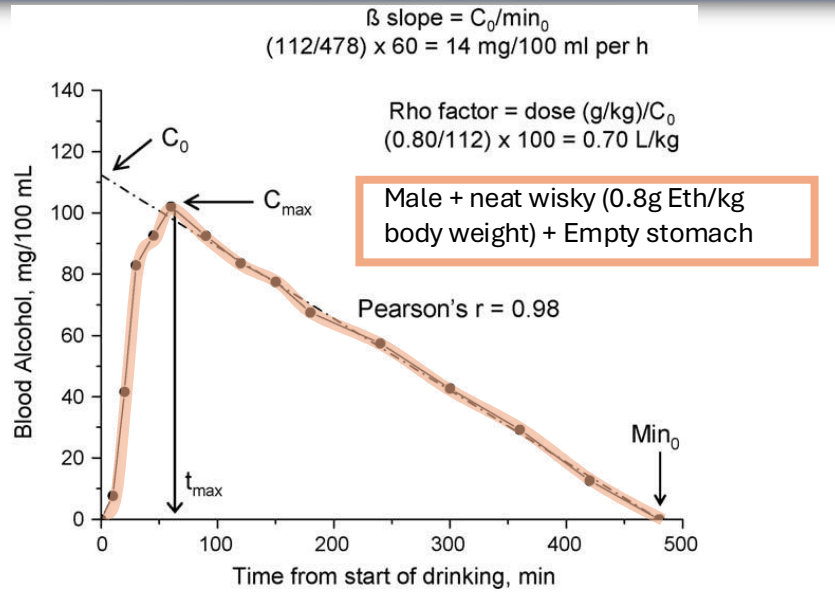
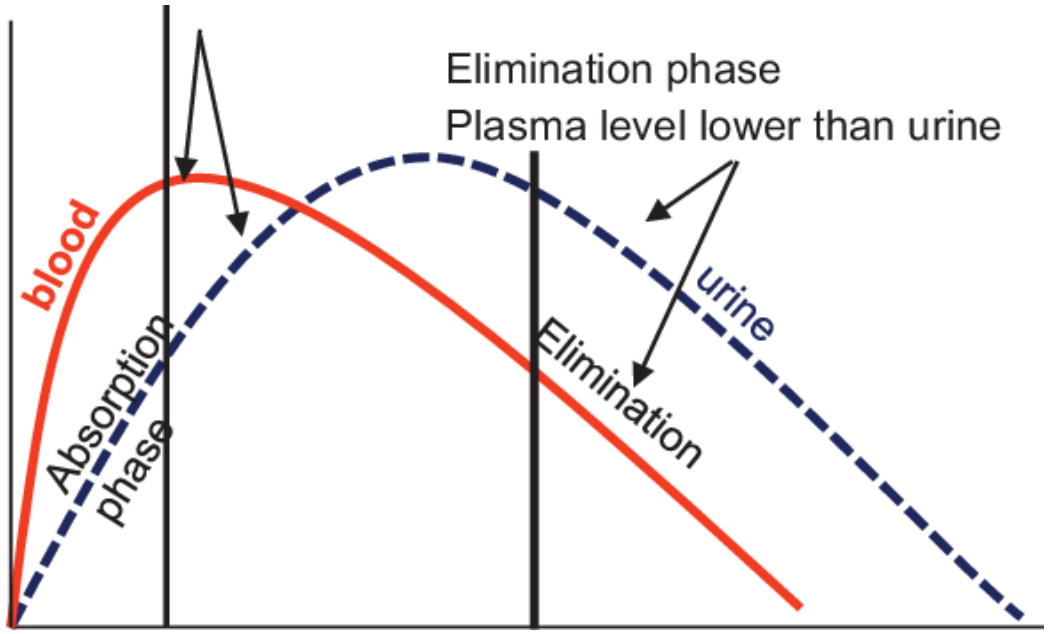


Fig. 2. Pharmacokinetic profile of ethanol showing a rising BAC (absorption) to reach a peak concentration (Cmax) at time tmax followed by a rectilinear declining phase (zero-order kinetics). Linear regression analysis gives the y-intercept (C0) and x-intercept (min0) allowing determination of the elimination rate from blood (beta- slope) and distribution volume (rho factor) as shown.

2. Etapas del metabolismo del alcohol.



Perfil de alcohol en sangre y orina. Las curvas de concentración de alcohol en sangre y en orina están desplazadas en el tiempo, ya que existe un desfase temporal en la producción y difusión del alcohol en la vejiga.

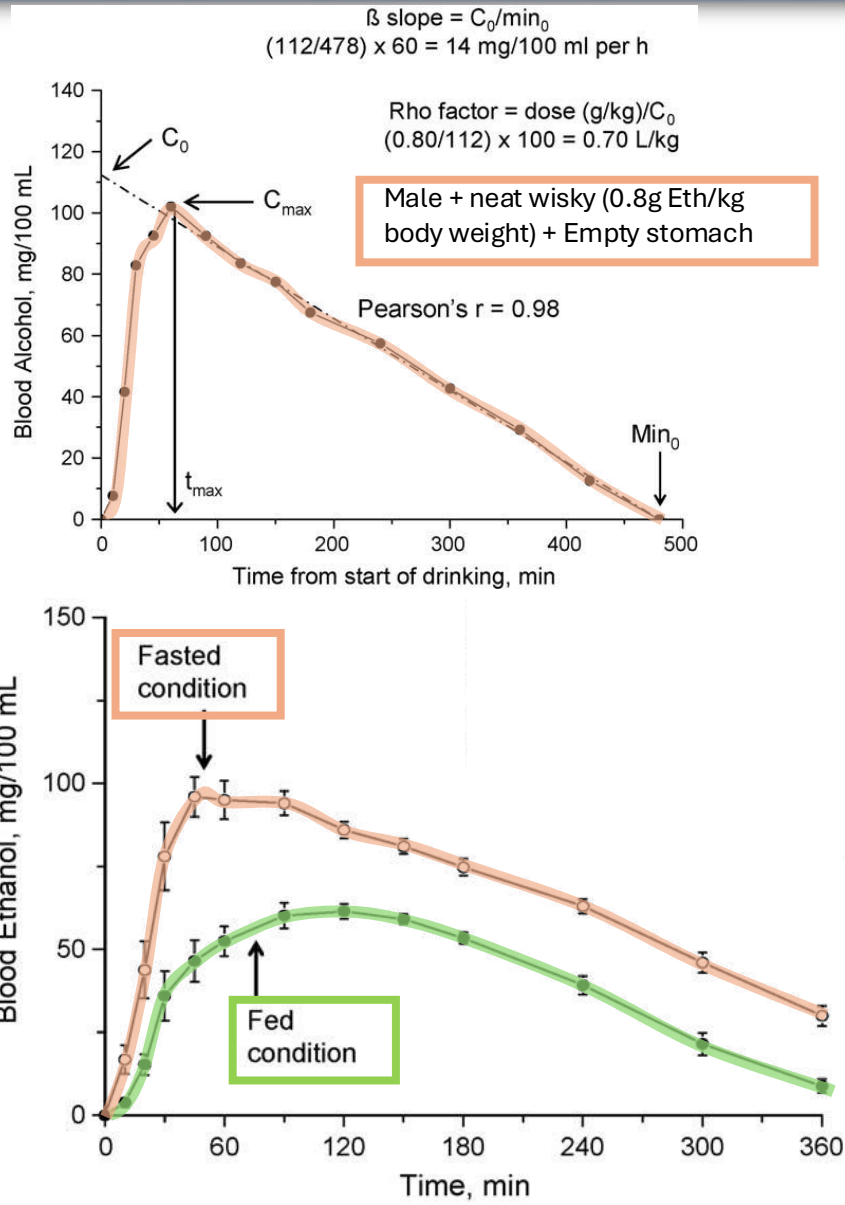
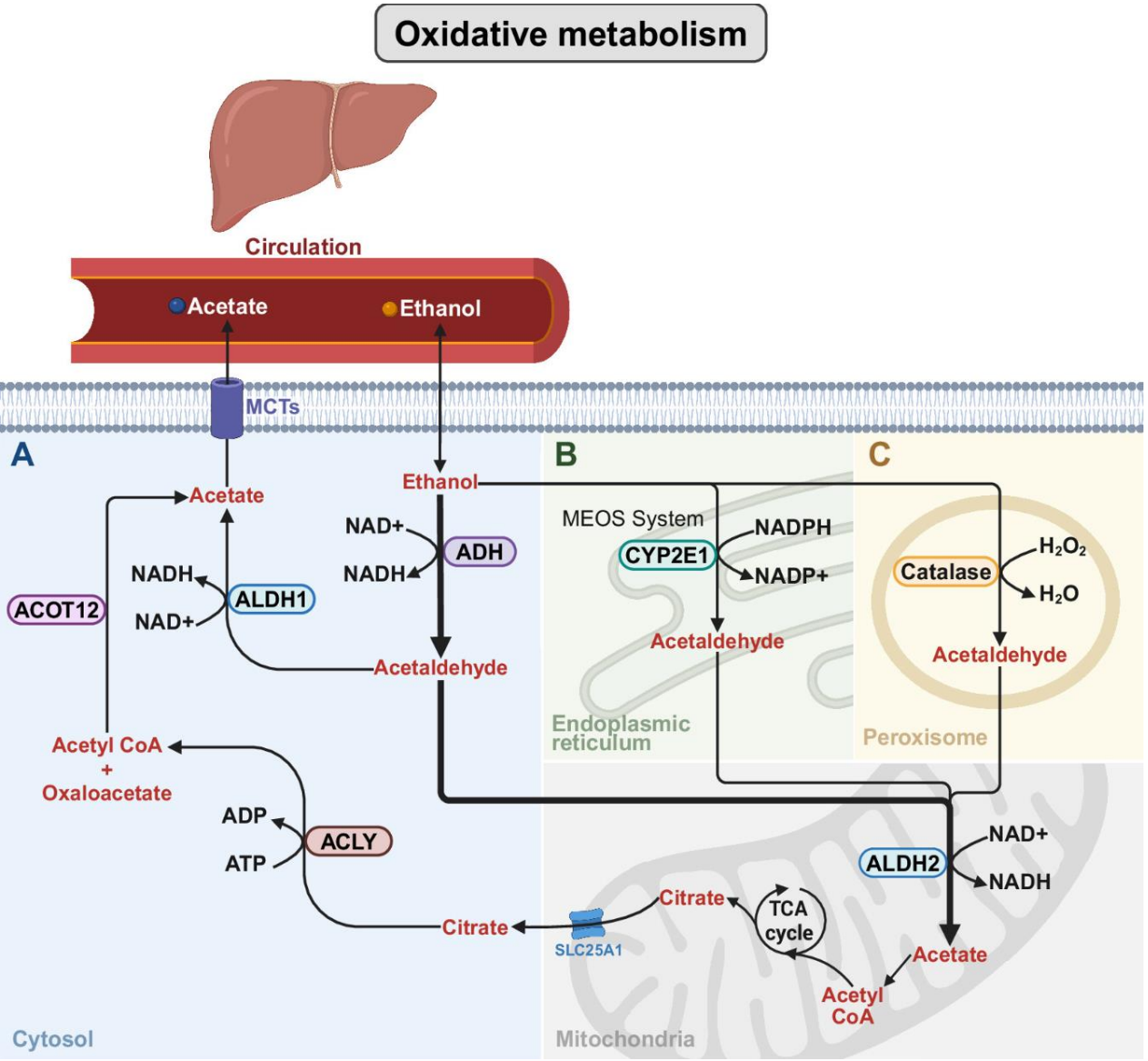


Fig. 2. Pharmacokinetic profile of ethanol showing a rising BAC (absorption) to reach a peak concentration (Cmax) at time tmax followed by a rectilinear declining phase (zero-order kinetics). Linear regression analysis gives the y-intercept (C0) and x-intercept (min0) allowing determination of the elimination rate from blood (beta- slope) and distribution volume (rho factor) as shown.

Fig. 3. Food-induced lowering of blood-alcohol curves when healthy subjects (N = 12) drank a moderate dose (0.8 g ethanol/kg body weight) on an empty stomach or after eating a standardized breakfast. The insert graph shows the curves for a single subject [71].

Jones, Forensic science international 200 (2010), 1-20

2. Etapas del metabolismo del alcohol.



En el hígado, el alcohol se metaboliza por la vía oxidativa y no oxidativa.

En la vía oxidativa, el alcohol se metaboliza en acetaldehído por **A**. la alcohol deshidrogenasa (ADH), y el acetaldehído se metaboliza en acetato por la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH).

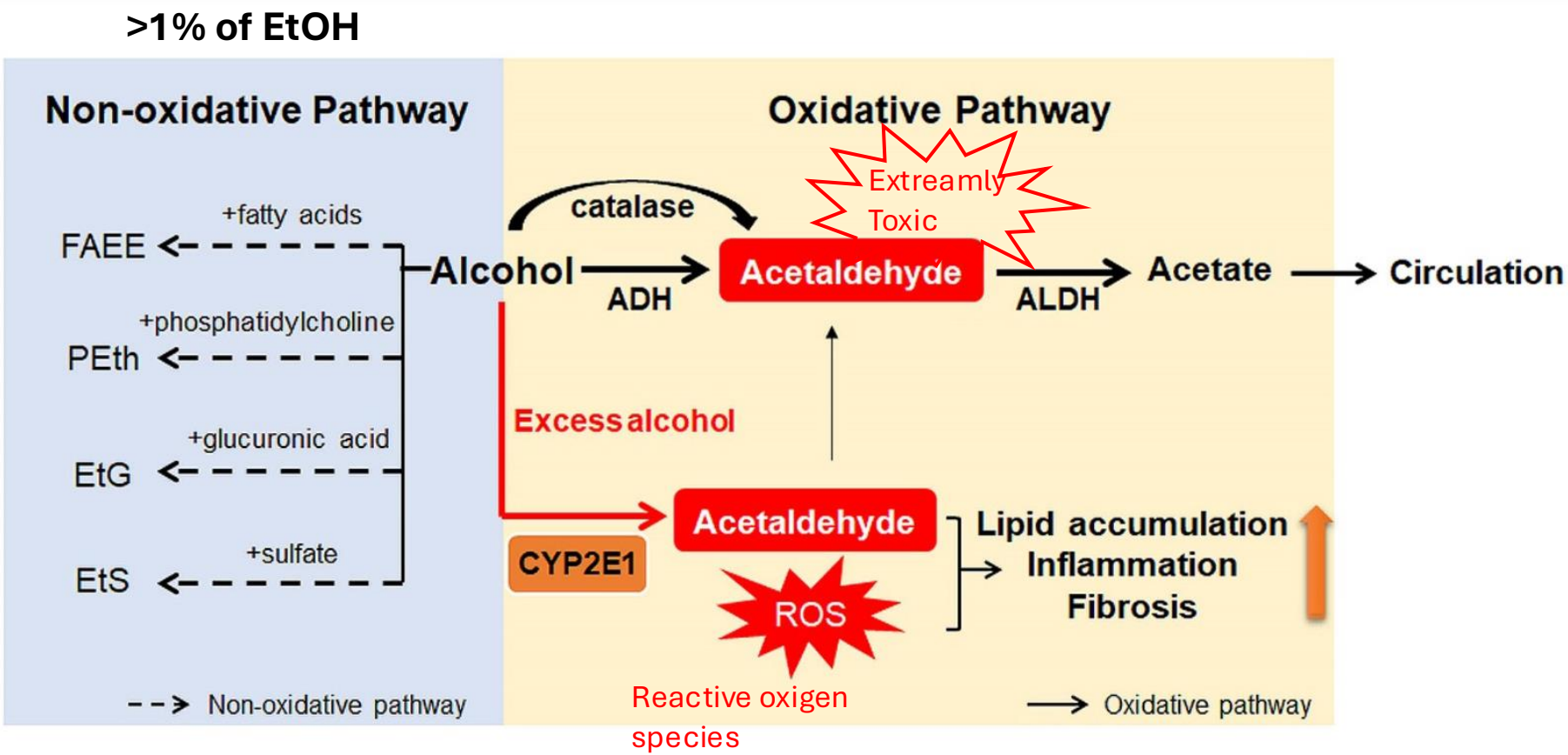
B. el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS), una vía secundaria que desempeña un papel más importante tras el consumo excesivo de alcohol, y cuya actividad puede aumentar tras semanas de consumo excesivo: la enzima citocromo P-450 2E1 (CYP2E1) oxida el etanol a acetaldehído en el retículo endoplásmico, generando **especies reactivas de oxígeno** como subproductos.

C. Vía de la catalasa, que contribuye de forma mínima al metabolismo hepático del alcohol: la catalasa, situada en los peroxisomas, metaboliza el etanol en acetaldehído mediante el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

El acetaldehído es tóxico y cancerígeno.

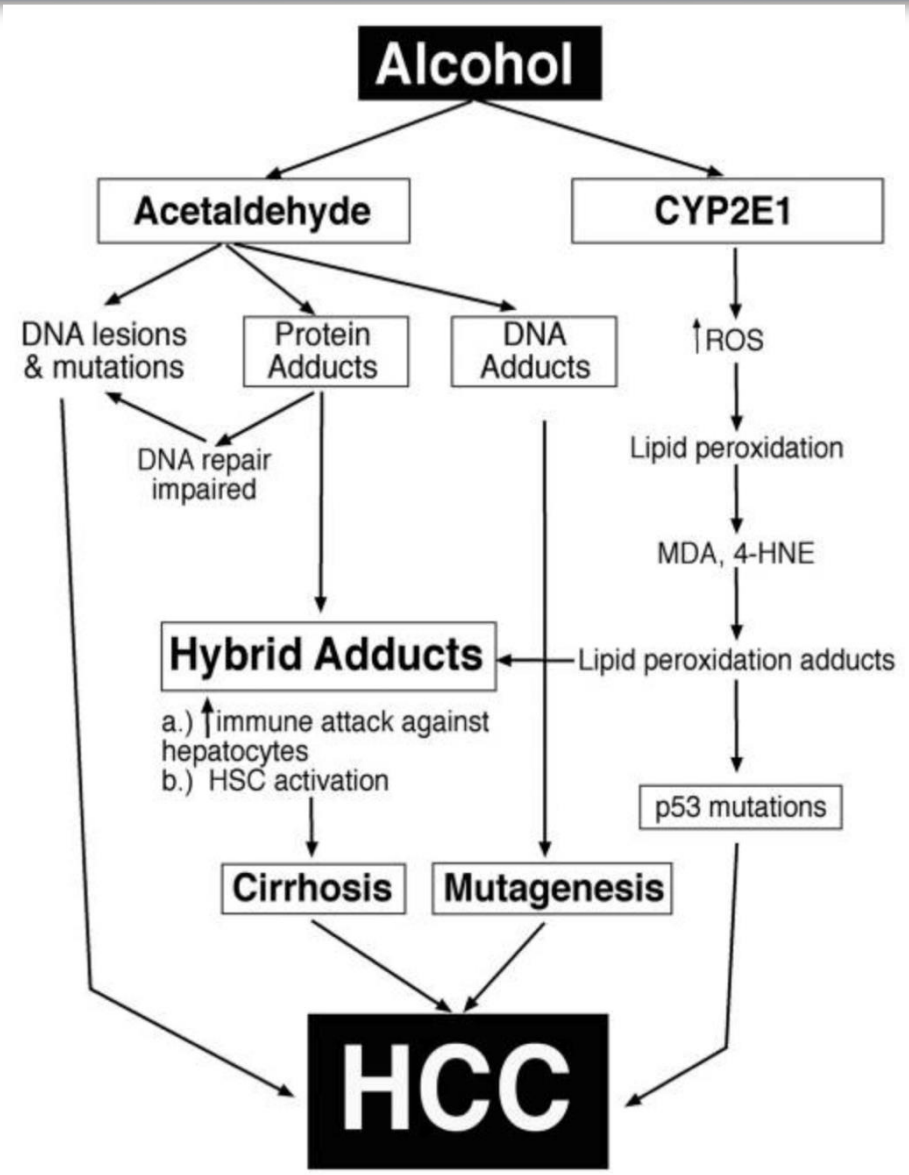
2. Etapas del metabolismo del alcohol.

Metabolitos endógenos, produciendo éster etílico de ácidos grasos (FAEE), fosfatidiletanol (PEth), glucurónido etílico (EtG) y sulfato etílico (EtS). Los subproductos generados durante el metabolismo del alcohol **dañan el hígado al aumentar la acumulación de lípidos, la inflamación y la fibrosis.**



- Sulfato de etilo(EtS), detectable en orina.
- Etilglucurónido (EtG) en el cabello.
- Ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEE) en sangre y cabello.
- El fosfatidiletanol (PEth) es estable en sangre total seca.

2. Etapas del metabolismo del alcohol.

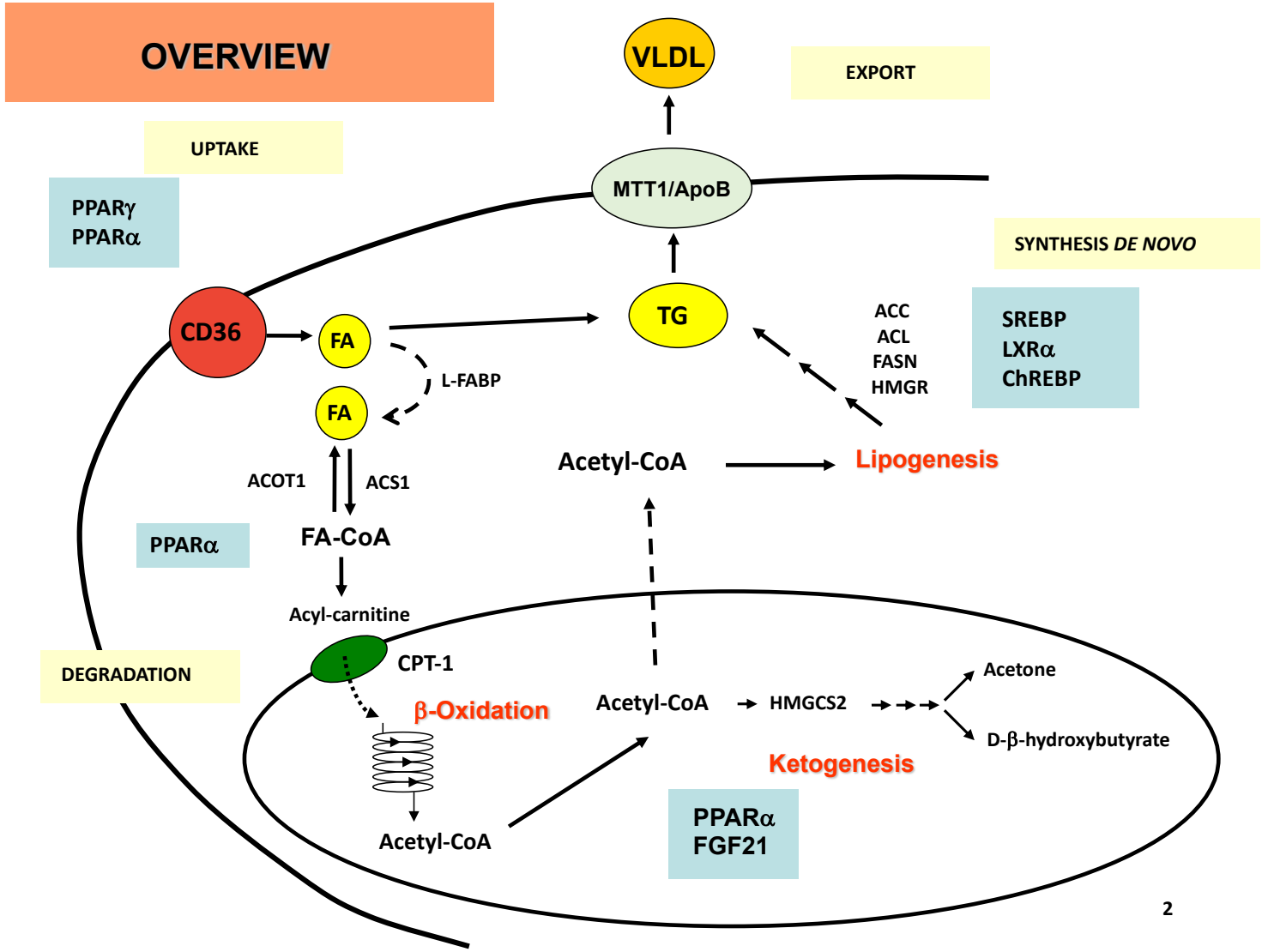
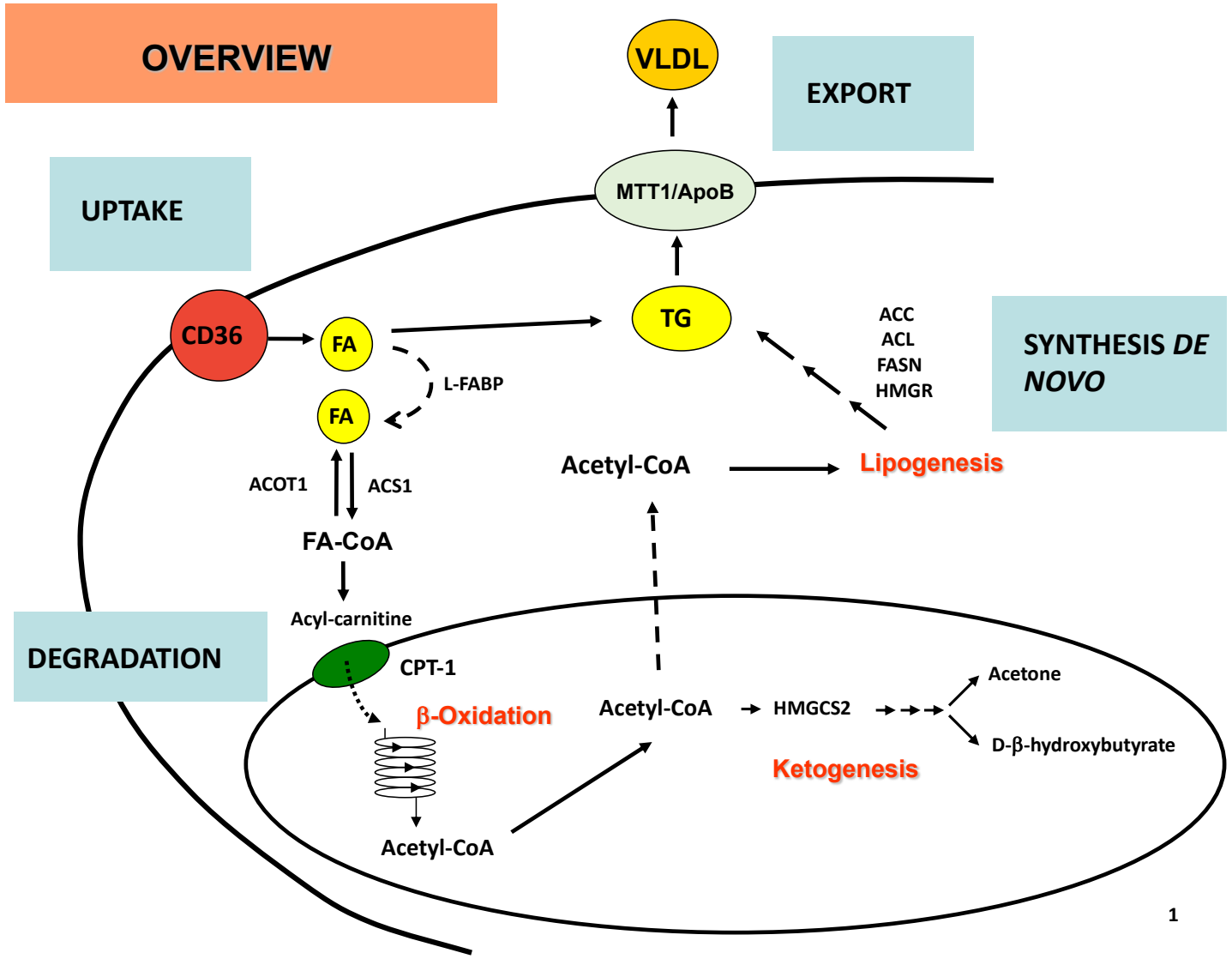


El metabolismo del alcohol genera acetaldehído, que favorece las vías de **carcinogénesis.**
El acetaldehído (AA) provoca directamente lesiones en el ADN, lo que da lugar a mutaciones. De forma indirecta, el AA forma **enlaces covalentes con las proteínas**, lo que altera los mecanismos de reparación del ADN.
El AA también se une al ADN, **formando aductos de ADN (N2-Et-dG y PdG), que son mutagénicos**.

El consumo crónico de alcohol provoca la inducción del CYP2E1, lo que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y, por lo tanto, aumenta la **peroxidación lipídica**, que produce **MDA y 4-HNE**. Estos productos mutaciones en el p53 y forman aductos con el ADN. Los aductos de AA-proteína se combinan con los aductos de ADN para formar aductos híbridos, con la consiguiente activación sinérgica de ataques autoinmunes contra los hepatocitos, lo que finalmente da lugar a una cirrosis, que está fuertemente asociada con el desarrollo del CHC.

Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease : PMCID: PMC2952076

MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE HÍGADO GRASO



MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE HÍGADO GRASO